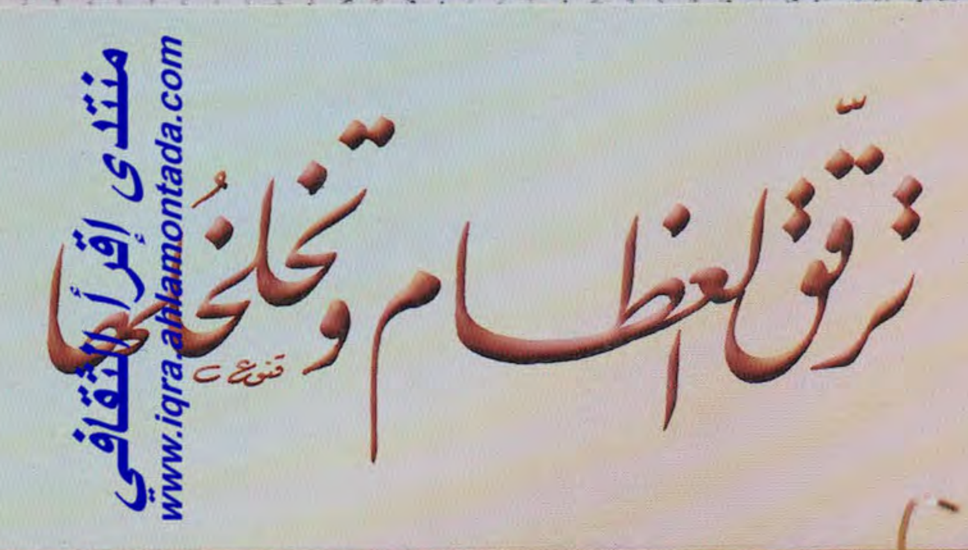
الدكتور

ناصر بوكلي حسن

السلسلة الصحية للجميع

٤





دار ابن النفيس

بسم الله الرحمن الرحيم

ترقّق العظام وتخلخلها

الدّكتور
ناصر بوكلي حسن

دار ابن النفيس

الطبعة الأولى
٢٠٠٢

دار ابن النفيس
طباعة نشر توزيع

دمشق - الحلبوني - جادة ابن سينا - تلفاكس : ٢٢١٦١٣٩



مقدمة

هذا الكتاب موجه إلى جميع المهتمين بتخلخل العظم وسائر أمراض العظم الاستقلابية، ويستفيد من قراءته الأطباء خصوصاً والقراء المهتمون عموماً.

إن تخلخل العظم وداء بادجيت يشغلان بال الجهات الصحية في جميع دول العالم لعظيم أثرهما على الصحة العامة، ويقلقان جميع الأطباء وخاصة أطباء المجتمع لما يتوجب لهما من برامج علاجية ووقائية عسيرة المنال.

ولقد استمدت جميع المعلومات الواردة في هذا الكتاب من أمهات الكتب الصادرة باللغة الإنكليزية.

ويتضمن هذا الكتاب أربعاً وعشرين فصلاً تتحدث بمجملها عن تخلخل العظم، والرخد أو الكساح الذي يصيب الأطفال، وتلين العظم الذي يصيب الكبار، وداء بادجيت في العظم الذي يصيب المسنين في الغرب،وشرح بنيانَ العظم، وذكر الكالسيوم والفسفات وزيادتهما ونقصهما والتكزز الناجم عن نقص الكالسيوم ، وشرح دورالغدد الدريقية والكالسيتونين والفيتامين د والسرطانة اللبية الدرقية وأدوارها في تخلخل العظم وأمراض العظام الأخرى، وتناول فرط كالسيوم الدم المحدث بالأدوية، والسرطانات والأمراض الأخرى

المسببة لفرط الكالسيوم في الدم، وأسهب في شرح عوز الفيتامين د ودور الشمس والغذاء في العلاج والوقاية.

أرجو من الله أن أكون قد وفقت في هذا العمل الذي تطلب جهداً كبيراً، ووقتاً طويلاً، والله لايضيع أجر من أحسن عملاً.

الدكتور ناصر بوكلي حسن

الفهرس

الفصل الأول

تخلخل العظم ...هل تعرف الوقاية منه؟

ما تعريف تخلخل العظم؟

تخلخلُ العظم OSTEOPOROSIS ، ويُسمَّى أحياناً ترقق العظم ، وهو حال من فقدان الكتلة العظمية والتمزق في البنية الهندسية الدقيقة التي تسبب الكسور لأدنى رضح ، وتعدُّ الكسورُ الناجمة عن تخلخل العظم مشكلة رئيسية في الصحة العمومية لدى النساء المسنات في المجتمع الغربي وتنفق بلايين الدولارات سنوياً للرعاية الصحية الوجيزة في المستشفيات لكسور الورك وحدها . وليس من السهل دراسة عواقب التشوهات الفقرية ولكن الألم المزمن والعجز عن القيام بالنشاطات اليومية والاكتئاب السيكولوجي ربما تكون مدمرة .

ما المقصود بتخلخل العظم الأولي؟

يدلُّ مصطلحُ "تخلخل العظم الأولي" على نقصان الكتلة العظمية والكسور لدى النساء ما بعد الإياس (تخلخل العظم التالي للإياس) ، ويدعى عند النساء والرجال في سن الشيخوخة «تخلخل العظم الشيخوخي» . وأما تخلخلُ العظم الثانوي فهو فقد عظمي ناشئ عن اضطرابات سريرية نوعية مثل التسمم الدرقي أو فرط إفراز قشر الكظر ، أما حالاتُ الفقد العظمي المعتمد على الأستروجين مثل انقطاع الحيض المتصل بالتمرين أو الأورام المفرزة للبرولاكتين فتعالج بأسلوب تقليدي كحالات ناجمة من تخلخل العظم الأولي .

ما المشكلة الصحية الرئيسية الناجمة عن تخلخل العظم؟

تؤلف الكسورُ النتيجةَ المنطقية السريرية لما يحصل من هشاشة في الهيكل

العظمي، وتعاني النساء في جميع الأعمار ضعف ما يعانيه الرجال من الكسور المرتبطة بتخلخل العظم. مما يعكس الاختلافات الجنسية في خصائص الهيكل العظمي بالإضافة للفقد العظمي العام عند الإياس تقريباً، وتعدُّ زيادةُ معدل انتشار الكسور الناجمة عن تخلخل العظم عند الرجال المسنين بدرجة شائعة الآن أمراً شديد الأهمية. وتُعزى الكسور إلى الهشاشة العظمية بحيث تنجم هذه الكسور عن رضوح تعادل السقوط من وضعية الوقوف أو أقل من ذلك. تتضمن المقرات الشائعة للكسور المرتبطة بالهشاشة أجسام الفقرات وعظام الساعد القاصية والفخذ الداني، ولما كانت الهياكل العظمية لدى مرضى تخلخل العظم ذات هشاشة منتشرة فهنالك مقرات أخرى كثيرة التواتر أيضاً للكسور مثل الأضلاع والعظام الطويلة. وتعد الكسور الانضغاطية الفقرية أكثر الكسور ارتباطاً بالهشاشة شيوعاً، ويحدث الألمُ الذي يتطلب العناية الطبية في ثلث حالات الكسور الفقرية تقريباً، ويُكتشف معظمها عندما يحدث فقد عظمي كبير أو تشوُّه شوكي (الحداب KYPHOSIS). وهناك عواملُ في كل من الهيكل العظمي وخارج الهيكل العظمي تعين اختطار الكسر.

ما أسبابُ تخلخل العظم الثانوي؟

ثمة العديد من مسببات تخلخل العظم الثانوي وهي:

- التعرض المزمن للقشرانيات السكرية.
- زيادة الهرمون الدرقي.
- التثبيت.
- المعالجة المزمنة بالهيبارين.
- مضادات الاختلاج.
- فرط الفيتامين آ.

➢ كثرة الخلايا البدينة.

متى يكتمل اكتساب الكتلة العظمية عند الإنسان؟

إن مقدارَ المعدن العظمي الموجود في أي وقت من حياة البلوغ يتمثل بما اكتسبه عند نضج الهيكل العظمي (ذروة الكتلة العظمية) مطروحاً منه ما يفقده فيما بعد. ويكتمل اكتساب العظم تقريباً في السابعة عشرة من العمر لدى البنات وفي العشرين لدى الشباب.

ما دورُ الوراثة في مقدار ما يكتسبه الإنسان من الكتلة العظمية؟

إن الوراثة محسوبة في معظم تفاوتات اكتساب العظم. وتتضمن الجينات النوعية المساهمة في اكتساب العظم تلك التي تؤثر في قدِّ الجسم والاستجابة الهرمونية والبروتينات العظمية النوعية وتتضمن العوامل الأخرى الستيرويدات التناسلية الجائلة والنشاط الفيزيائي ومدخول المغذيات.

ما دور مرحلة المراهقة في اكتساب الكتلة العظمية؟

يقدَّر العظمُ المكتسب خلال المراهقة بحوالي ٦٠٪ من الكتلة العظمية النهائية للبالغ، وبافتراض التعرض الملائم للمغذيات الرئيسية وللنشاط الفيزيائي وللهرمونات التناسلية فإن نمو المراهق يدعم اكتساب الكتلة العظمية العظمى المتاحة التي تمنحه الوراثة.

ويؤدي الأستراديول دوراً حاسماً في استهلال نمو المراهق واكتساب العظم، سجلت أمثلة نادرة لطفرات المسند عند شباب ذكور في مستقبلة الأستراديول أو الأروماتاز أي الأنزيم الذي يحول الأندروجين إلى الأستروجين، ومع ذلك فلقد حاز هؤلاء الرجال تركيزات سوية أو مرتفعة من التستوستيرون الجائل أما الأوستراديول فكان غائباً أيضاً أو غير فعال البتة، ولوحظت العيوب الوخيمة في الكثافة العظمية في جميع الحالات ولم يخضع المرضى للتسارع المستبق في النمو الطولي في وقت البلوغ. وكان الكسب الحقيقي في العظم ملحوظاً بعد وقت قصير من بدء المعالجة بالأستروجين

لدى المرضى المصابين بعيوب الأروماتاز.

ما أسبابُ قصور اكتساب العظم عند المراهقين؟

يتراجع اكتسابُ العظم عند المراهق للأسباب التالية :

- عدم كفاية القوت.
- عدم كفاية النشاط الفيزيائي.
- عدم الكفاية التناسلية الوظيفية.

وذلك كله مما يخفض ذروة الكتلة العظمية (قلة العظم الاكتسابية) ويسبب مدخرات أقل تلاؤماً مع الخسائر المستقبلية.

إن النَّزْعة الحديثة في زيادة النشاط الفيزيائي المعتاد والمدخول الكلسي للمراهقين في شمال أمريكا وخاصة لدى البنات قدم تشجيعاً صغيراً لهذه النظرة، أما عندما تتحقق ذروة الكتلة العظمية فإن كتلة العظم تبقى راسخة بدرجة ملائمة حتى حوالي الخمسين من العمر.

ما الأسلوبُ المثالي لصيانة الكتلة العظمية؟

تتطلب الصيانةُ الناجحة للعظم استمرار العوامل التصحيحية (Hygienic) ذاتها التي تؤثر على اكتساب العظم أي القوت والنشاط الفيزيائي والحالة التناسلية، وتتطلب صيانة العظم الكفاية في المناطق كلها، والعوز في إحداها لا يعوض بغيرها، فمثلاً انقطاع الحيض عند الفتيات الرياضيات يفقد العظم بالرغم من الكثافة العظمية العالية المألوفة لدى من تمارس الرياضة وتأخذ مدخولاً مكملاً بالكالسيوم.

وتتعرض الصيانة الناجحة للعظم للخطر بالتعرض للسموم المعروفة مثل التدخين وفرط المسكرات والتثبيت، إضافة للعلل المجموعية والعديد من الأدوية. واستناداً للاعتبارات السابقة يمكن استنباط الخطط الرشيدة في الوقاية من تخلخل العظم.

ما العوامل المؤثرة في اختطار الكسور الناجم عن تخلخل العظم؟

ثمة مجموعتان من العوامل التي تؤثر على اختطار الكسور وهما :

العوامل الهيكلية العظمية وتتضمن : عمر العظم وحجمه ، والنوعية والكثافة المعدنيةالعظمية .

العوامل الخارجية (الاستعداد للسقوط) : وتتضمن القدرة البصرية والقوة العضلية ، والاعتلال العصبي ، والضعف العام ، والحيوانات الصغيرة التي تتجول بين أقدام أهل المَنْزل .

ما الاضطراباتُ المصحوبة بقلة العظم الاكتسابية؟

ثمة العديد من هذه الاضطرابات وهي :

- فقد الشهية العصبي .
- التهاب الفقار المقسط (الروماتويدي) .
- التثبيت في مرحلة الطفولة (الاستراحة العلاجية) .
- التليف الكيسي .
- البلوغ الآجل .
- انقطاع الحيض المصاحب للتمرين .
- وجود الغلاكتوز في الدم .
- الآفات المعوية أو الكلوية .
- متلازمة مارفان .
- تكوُّن العظم الناقص .

كيف يحدث فقد العظم المصاحب لعوز الأستروجين؟

يعزز الحرمانُ الأستروجيني إعادة صوغ العظم بتحرير القيود على إنتاج

السيتوكينينات النشيطة الهيكلية التي تنبه بدورها تكاثر طلائع ناقضات العظم.

يبدو أن السيتوكين الأولي المكتنف في هـذه العمليـة هـو الأنـترلوكين 6 - ويكبت الأستراديول إفراز الأنـترلوكين 6- بوسـاطة الخلايـا الناقضـة للعظـم السـدوية النقويـة. وتكبت معالجة الفئران بـالأضداد المحايدة للأنـترلوكين 6-إنتـاج ناقضـات العظـم بعـد استئصال المبيض. ويكبت الأوستراديول إنتاج الأنترلوكين 6-في بانيات العظم البشرية بطريقة مباشرة، وتقي جينـة الأنـترلوكين 6-مـن فقـد العظـم لـدى الفـئران المستأصلة المبيضين، ولذا تورط حالة قوية الأنترلوكين 6-كجـزيء حـدي والـذي بوسـاطته تزيـد إشارة بانيات العظم من إعادة صوغ العظم، ممـا يوحـي أن هـذا الرابـط هـو مقـر رئيس لفعل الأستروجين في العظم.

وقد وُصفت أيضاً أدوار مساعدة للأنترلوكين 1-والأنترلوكين ١١، وكذلك فـإن جهاز (البروتوجيرين العظمي وعامل تمايز ناقضات العظم ODF-OPG) يعمـل كجهـاز تنظيمي للعظم والذي من خلاله تنبه إشارات بانيات العظم إنتاج ناقضات العظم.

ينخفض إفراز البروتوجيرين العظمـي (OPG) في عـوز الأسـتروجين، ممـا يسـمح باستجابة عنيفة من طلائع ناقضات العظم نحـو عـامل تمـايز ناقضـات العظـم (ODF)، وتـزداد التراكيزُ الموضعيـة مـن البروتوجـيرين العظمـي (OPG) المرتبطـة بعـامل تمـايز ناقضات العظم (ODF) في كفاية الأسـتروجين ولكـن ينقـص إنتـاج ناقضـات العظـم، وينقص بذلك التقلُّب العظمي.

يزداد تحريرُ الكالسيوم بسبب التقلب العظمي المتسارع مـن العظـم إلـى الـدوران، وتكبت الزيـادة الرقيقـة الناشـئة في تركيز الكالسيوم المصلـي إفـراز هرمـون الدريقـة (PTH). وتتعزز بذلك البيلـة الكلسية ويكبـت الإنتـاج الكلـوي للفيتـامين د ١, ٢٥ - دي هيدروكسي وتنقص الكفاءة المعوية في امتصاص الكالسيوم.

ويعزز فقد الأستروجين الداخلي المنشأ عند الإياس زيادة الفقد اليومي للكالسيوم

من ٢٠ ميلي غراماً إلى ٦٠ ميلي غراماً، مما يعكس الزيـادة النسبية في ارتشاف العظـم بالمقارنـة مـع نشاط التشـكل. ومـع ضآلـة مقـدار هـذا التبـدل في التـوازن المعدنـي فقـد يحتسب بعد عقد من الزمن بما يعادل ١٣٪ من كتلة الكالسيوم الأصلي في كامل البـدن التي تبلغ ١٠٠٠ غرام، بما يكافئ انحرافاً معيارياً للكثافة المعدنية للعظـم (BMD)، مما يـؤدي لزيـادة في اختطارالكسـور ضعفـين أو ثلاثـة أضعـاف. وبالمقـابل، فـإن النسـاء اللواتي تلقين إعاضة الأستروجين عندما دخلن الإيـاس أظهـرن توازنـاً في الكالسـيوم، وأظهرن معدلات في تقلُّب العظم مشابهة لدى النساء ما قبل الإياس. ويجب أن نرفـع المدخول الكلسي من ١٠٠٠ إلى ١٥٠٠ ميلي غراماً يومياً للتلاؤم مـع تغـيرات الإيـاس في توفير الكالسيوم بوسائل القوت وحدها.

ما استراتيجيات الوقاية من تخلخل العظم في جميع الأعمار؟

تعتمد الوقايةُ من تخلخل العظم على اتباع ما يلي:

- النشاط الفيزيائي المنتظم ذي الشدة المعتدلة.
- المدخول المغذي الملائم.
- المدخول الحساس من الحريرات والمغذيات الكبيرة.
- دلائل النظام الغذائي الملائمة للعمر الموافق.
- معالجة قصور الغدد التناسلية في الوقت المناسب والاستعاضة بـالهرمون المؤازر (أو البديل الدوائي الفعال).

كيف يحدث فقد العظم في الحياة المتأخرة؟

تضعفُ العيوبُ المترقية في الوظـائف المعويـة والكلويـة توفـيرَ الكالسـيوم في كـامل الجسـم خـلال التشـيُّخ البشـري، تتضمـن هـذه النقـائص اللاكفـاءة المترقيـة في إنتـاج الفيتامين د من الجلد بالإضافة لانحطـاط قـدرة تحويـل 25-(OH)D إلـى $1.25(OH)_2D$ في الكلية، ولذلك يصبح الامتصاص المعوي لكالسيوم أقل كفاية مما يؤدي لنقص معتـدل

في نشاط الكالسيوم المؤين في البلازما ويزداد إفراز هرمون الدريقة (PTH) بصفة التعويض، يحافظ هرمون الدريقة على التركيزات الدموية للكالسيوم بتفعيل وحدات إعادة صوغ العظم وكأنها نتيجة اللاكفاءة المتأصلة، تقود الزيادة في إعادة صوغ العظم إلى تسارع فقد العظم، وقلّما تبطل لاكفاءة إعادة صوغ العظم ولكن يمكن أن يتضاءل دمج هذه النقائص الفيزيولوجية بكبت ما ينبّه إفرازَ هرمون الدريقة بوساطة استهلاك المقدار الملائم من الكالسيوم القوتي (حوالي ١٥٠٠ ميلي غراماً يومياً) والفيتامين د (حوالي ٤٠٠-٨٠٠ وحدة يومياً).

كيف يبنى التشخيصُ في تخلخل العظم؟

ربما يتوضح التشخيصُ لدى المريض الذي أصيب بكسور بسبب الهشاشة، ولكن قد تلزم الطرق اللاباضعة لتقدير الكثافة المعدنية العظمية لاستعراف مرضى الاختطار العالي الذين لم يكابدوا الكسور بعد، ولقد طورت العديد من الآليات لهذه الغاية، ولكن قياس امتصاص الأشعة السينية المزدوجة الطاقة (DXA) يقدم الآن أحكم القياسات للمقرات الهيكلية العظمية المتعددة بأدنى مقدار من التعرض الشعاعي.

ما دور قياس الكثافة المعدنية العظمية في تشخيص تخلخل العظم؟

الكثافة المعدنية العظمية (BMD) منبئ يعتد به كثيراً في اختطار الكسر، وكل انحراف معياري مادون القيمة المتوسطة المتوقعة بحسب العمر يضاعف مرتين أو ثلاث مرات من اختطار الكسر مع مرور الوقت.

قدم فريق منظمة الصحة العالمية معايير مطلقة للكثافة المعدنية العظمية (BMD) للقيام بتشخيص تخلخل العظم، وبوساطة هذا المعيار فإن الشخص الذي تهبط عنده الكثافة المعدنية العظمية أكثر من ٢,٥ انحراف معياري من القيمة المتوسطة لامرأة قوقازية ذات ٢٥ عاماً يكون مهيأً لحدوث تخلخل العظم، أما الأفراد الذين تقل عندهم الكثافة المعدنية العظمية مابين ١ - ٢,٥ انحراف معياري أدنى من المعيار فيقال إنهم مصابون بقلة العظم.

ما الذي يقلل من فائدة قياس الكثافة العظمية في تشخيص تخلخل العظم؟

ما يزال قياسُ كثافة العظم يمثل صعوبات وخاصة فيما يتعلق بمصداقيته للذكور وللسكان غير القوقازيين في الولايات المتحدة الأمريكية .

إن المعولية المطلقة في معيار الكثافة المعدنية العظمية من أجل التشخيص تفشل في تقدير حقيقة أن الكثافة المعدنية العظمية تتنبأ باختطار الكسور بموازاة علاقة متواصلة ومترقية وتتجاهل إسهام العوامل الأخرى في الهشاشة العظمية التي تتضمن قدّ العظم وهندسته بالإضافة إلى الشذوذات الكيفية في مطرس العظم ومعدن العظم المتخلخل ولذا فإن قيمة التشخيص الأولي لقياس الكثافة لا تمنح التشخيص النوعي لتخلخل العظم ولكن تتنبأ باختطار الكسور لدى الفرد على المدى البعيد .

ما الشذوذاتُ الكيفية المشاهدة في العظم المتخلخل؟

- التغايرية في تمعدن المطرس .
- تمزق الترابيق .
- مسامية القشر .
- تراكم خط الملاط .
- الضرر والتعب من نقص إعادة صوغ العظم .

ما الأساليبُ الدوائية في معالجة تخلخل العظم؟

ثمة العديدمن الأدوية التي تساعد في معالجة تخلخل العظم ، وإعادة البنيان العظمي إلى قوته ومتانته ، وهذه العوامل هي :

العوامل المضادة للارتشاف

- الفيتامين د والكالسيتريول .
- الأستروجين .

- الكالسيتونين.
- الفوسفونات الثنائية.

العوامل المشكلة للعظم

- الفلوريد.
- الأندروجينات.
- الهرمون الدريقي.

ما آلية الأدوية المستعملة في معالجة تخلخل العظم؟

تفعل الأدوية المستعملة في الوقاية من تخلخل العظم ومعالجته إما بوساطة تخفيض معدل ارتشاف العظم وبذلك تبطئ من معدل فقد العظم أو بوساطة زيادة تشكيل العظم.

إن جميع الأدوية المرخصة الآن في الولايات المتحدة الأمريكية لهذا الاستطباب تثبط الارتشاف، وبسبب تقارن ارتشاف العظم وتشكيله فإن هذه العوامل تنقص في النهاية معدل تشكل العظم ولذا تزيد من الكثافة المعدنية العظمية (BMD)، مما يشكل نقصاً في حيز إعادة صوغ العظم للحالة المستقرة الجديدة التي تلاحظ في السنة الأولى أو الثانية من المعالجة بدرجة شائعة. ومن بعدها تبلغ قيم الكثافة المعدنية العظمية مرحلة الاستقرار.

الفصل الثاني

معالجة تخلخل العظم
العوامل النوعية المضادة للارتشاف العظمي

ما دورُ الكالسيوم في معالجة تخلخل العظم؟

يجب تأمينُ الركيزة الكافية من الكالسيوم في الطفولة والمراهقة لتأمين متطلبات الارتكام العظمي ، وتشير التجارب السريرية إلى أن الإمداد بالكالسيوم يعزز اكتساب العظم عند المراهق ولكن أثره على ذروة الكتلة العظمية غير معروف .

وأما في العقد السابع وما بعده فيكبت الإمداد بالكالسيوم تقلب العظم ويزيد الكتلة العظمية وقد أظهرت التجارب السريرية انخفاضاً في وقوعات الكسور ، إن الدراسات المؤكدة للفعالية السريرية لمختلف العوامل الفارماكولوجية بزيادة الكثافة المعدنية العظمية (BMD) أو تخفيض الكسور قد أجريت على خلفية من الكفاية الكلسية . ولذا ينبغي أن يعد المدخول الكلسي الملائم من الكالسيوم كأسلوب أساسي للوقاية من تخلخل العظم ومعالجته لدى جميع المرضى .

ما المنهجُ السليم لاختيار مستحضرات الكالسيوم؟

يمكن أن نختار للمرضى العاجزين عن زيادة الكالسيوم في القوت بالنظام الغذائي وحده أو الكارهين لذلك ، ما هو أرخص كلفة من بين العديد من المستحضرات السائغة ، وأكثرها شيوعاً ووصفاً هو أملاح الكاربونات ، وتتضمن غيرها من أملاح اللاكتات والغلوكونات والسيترات والهيدروكسي أباتيت .

إن امتصاص معظم المستحضرات الكلسية الموصوفة الشائعة لابأس به لدى العديد من المرضى، والكلفة والمذاق الطيب يتفوقان على الفرق الخفيف في الفعالية.

ما الجرعة الدوائية للكالسيوم عند مرضى تخلخل العظم؟

الجرعة المألوفة من الكالسيوم هي حوالي ١٠٠٠ غرام يومياً، وهو المقدار التقريبي لما يحتويه ربع جالون من الحليب المكمل بالفيتامين د.

يمثل إضافة ٥٠٠-٦٠٠ ميلي غراماً من الكالسيوم للقوت نظاماً غذائياً جيداً للمسنين من الرجال والنساء، وهذا يوفر مدخولاً إجمالياً من الكالسيوم يبلغ حوالي ١٥٠٠ غرام.

ويتطلب الامتصاص الأمثل لكاربونات الكالسيوم بيئة حامضية، تؤخذ كاربونات الكالسيوم مع الطعام عند الأفراد المسنين المصابين بفقد حمض المعدة أو نقصه مما يوفرحموضة ملائمة لهذه المتطلبات.

ما الجرعات الملائمة وما التغذية الملائمة بالكالسيوم للوقاية من تخلخل العظم؟

المدخول اليومي المثالي من الكالسيوم بحسب البيان الإجماعي لمعاهد الصحة الوطنية الأمريكية هو كالتالي علماً أن جميع المقادير محسوبة بالميلي غرام:

الأطفال

1-5سنوات	800
6-10سنوات	800-1200
المراهقون	1200-1500
البالغون من ٢٥-٥٠ عاماً	1000

النساء

الحمل والإرضاع	1200
ما بعد الإياس، بالأستروجين	1000
ما بعد الإياس من دون الأوستروجين	1500
المسنات (العمر أكبر من ٦٥ سنة)	1500

ما الأغذيةُ الغنية بالكالسيوم التي تقي من تخلخل العظم وتعالجه؟

نلخص أهم المواد الغذائية الغنية بالكالسيوم في الجدول التالي :

100غرام من المادة الغذائية	كمية الكالسيوم بالميليغرام
الجبن	650
اللبن (الحليب)الكامل الدسم	120
الفاصولياء اليابسة (حب)	100
البراصيا	92
الفاصولياء الخضراء	60
الخبز الأسمر	100
الخبز الأبيض	50
السردين	420
البقدونس	400
الملفوف	210
الخس	100
السبانخ	130
البيض المقشر	40
العنب	80
الخوخ	50

ما دورُ الفيتامين د والكالسيتريول في معالجة تخلخل العظم؟

بات ضرورياً في هذه السنوات الحديثة أن نعيد تقدير مفاهيمنا حول كفاية الفيتامين د ، إذ بالرغم مما يبدو من ملائمة تراكيز 25-(OH)D الجائلة أعلى من ٨ نانوغرام/ ميليليتر في الوقاية من تخلخل العظم فقد تحدث حالة شديدة بقيم أدنى من ٢٥-٣٠ نانوغرام/ ميليليتر مصاحبة لفرط إفراز هرمون الدريقة (PTH) وزيادة التقلب العظمي .

يظهر البالغون الأصحاء في بعض المناطق تراكيز متوسطة من 25-(OH)D بما يعادل

٣٠ نانوغرام/ ميليليتر أو أكثر، ولكن في بعض المناطق في الكرة الأرضية، فإن المكونات فوق البنفسجية لضوء الشمس تفشل في احتواء مقادير كافية عند المناطق الحدية بما يقارب ٢٧٠-٣١٠ نانومترات لدعم التخليق الجلدي للفيتامين د، وكثيراً ما يشيع في هذه المناطق حدوث عوز الفيتامين د وخاصة لدى المرضى الضعفاء أو الموضوعين في المستشفيات.

وتحسن مكملات الفيتامين د من الامتصاص المعوي للكالسيوم وتكبت هرمون الدريقة وإعادة صوغ العظم، وتزيد الكتلة العظمية لدى الأفراد المصابين بعوز الفيتامين د أومن هم على حافة العوز.

ما الفرقُ بين تأمين الفيتامين د كعلاج في تخلخل العظم وكعنصر غذائي؟

يتميز استعمال مضاهئات الفيتامين د الفعولة أو مستقلباته مثل الكالسيتريول لمعالجة تخلخل العظم عن تأمين الفيتامين د التغذوي الملائم، ففي معالجة تخلخل العظم يحسن استثمار قدرة هذه المكونات علىالتفاعل مع مستقبلات الفيتامين د في الخلايا الدريقية لكبت إفراز هرمون الدريقة بطريقة مباشرة وتخفيض التقلب العظمي، تبقى التجارب السريرية بالكالسيتريول متفاوتة، وتفرض الجرعات الأعلى اختطاراً إضافياً لفرط كالسيوم البول وفرط كالسيوم الدم ولكنها تبدو أكثر تحسيناً لكتلة العظم.

مازالت مستقلبات الفيتامين د الفعولة ومضاهئاته قيد التجارب ومن الأفضل أن تستعمل في إطار التجارب السريرية.

ما دورُ الإستروجينات في معالجة تخلخل العظم؟

رسخت التجارب السريرية بوضوح أن استعاضة الإستروجين في الوقت المناسب تصون الكتلة العظمية وتحميها من الكسور الناجمة عن تخلخل العظم.

يبدو أن الجرعة اليومية الدنيا من الإستروجين لوقاية الهيكل العظمي عند النساء خلال عشر سنوات من الإياس هي ٠,٦٢٥ ميلي غرام/ يوم من الإستروجينات الخيلية

المقرونة أو مكافئاتها، تعطى هذه الجرعة لمدة ٣ سنوات ويمكن أن نتوقع زيادة في الكثافة المعدنية العظمية بحوالي ٥٪ في الفقرات القطنية و٥ , ٢٪ في الفخذ الداني، تقي المعالجة المديدة بهذه الجرعات من فقد العظم لدى حوالي ٩٥٪ من النساء اللواتي يلتزمن بالعلاج، أما لدى النساء المسنات اللواتي تلقين أيضاً مكملات ملائمة من الكالسيوم فقد تبين فعالية إعطاء ٣ , ٠ ميلي غرام من الأستروجينات المقرونة. يوفر كلا الطريقين الفموي والأدَمي (Transdermal) الحماية للهيكل العظمي.

يؤدي انقطاع الإستروجين إلى فقد العظم سريعاً وتتبدد الحماية ضد الكسور خلال بضعة سنين من التوقف حتى بالمعالجات المطولة، إذن كي نحقق المنافع الدائمة للهيكل العظمي يجب اعتبار المعالجة بالإستروجين معالجة مدى الحياة.

توصي الممارسة المعيارية بالإعطاء الدوري أو المتواصل لأدوية بروجيستينية للنساء ذوات الأرحام السليمة، ويبدو أن استجابة الهيكل العظمي للإستروجين لاتتأثر باستعمال البروجيستين، أما لمن كن من دون أرحام فيعالجن باستمرار بالإستروجين ولا يعطين جرعات من البروجيستين.

ما الوقتُ المثالي لاستعمال الإستروجينات عند النساء لعلاج تخلخل العظم أو الوقاية منه؟

إن الوقت المثالي هو البدء المبكر باستعاضة الإستروجين بعد الإياس عندما يتسارع التقلب العظمي. ومع ذلك تلاحظ الآثار المفيدة الهيكلية للإستروجين حتى عندما نبدأ بالإستروجين بعد سن ٦٥ عاماً، والعديد من النسوة لن يقبلن بالنزوف الدورية وكذلك التأثيرات الجانبية المتوقعة للإستروجين، ولذلك فإن قرار البدء بالإستروجين عند النساء المسنات يجب أن يتخذ بصفة فردية لكل منهن، فبعض النسوة يتخذن قرارهن بسهولة، وبعضهن يأخذن جانب الحذر المطلوب في الموازنة بين المغارم والمغانم.

يجرى قياس الكثافة العظمية لنصح النساء اللواتي لم يقررن بعد، أما النساء

ذوات الكثافة المعدنية العظمية الأقل من المجال السوي فهن معرضات لزيادة اختطار الكسور فعلياً ويجب تشجيعهن على أخذ المعالجة المعيضة، وبطريقة معكوسة فإن النساء ذوات الكثافة المعدنية العظمية الأكثر من المجال السوي يجب تشجيعهن على اتخاذ القرار استناداً لقضايا أخرى مثل تجاربهن مع البيغ الساخن (Hot Flushes) واختطار الآفات القلبية الوعائية وسرطان الثدي.

ما دور موضحات الاستجابة الأستروجينية الانتقائية في معالجة تخلخل العظم والوقاية منه؟

شهد العقد الماضي تصميماً وتطوراً في مختلف الجزيئات التي تعمل كالإستروجين في بعض الأنسجة ولكنها تعمل كمضادات للإستروجين في أنسجة أخرى.

وقد كان التاموكسيفين أول ما وصل إلى الممارسة السريرية وهو ناهض كامل للإستروجين في العظم والكبد والرحم ولكنه مضاد للإستروجين في الثديين والدماغ، والأحدث منه هو الرالوكسيفين الذي طبِّق لحماية الهيكل العظمي وهذا المركب هوناهض للإستروجين في العظم والكبد مما يحافظ على الكثافة المعدنية العظمية (BMD) ويخفض تراكيز الكوليسترول البروتيني الشحمي الخفيض الكثافة ولكنه خامل في بطانة الرحم ومضاد للإستروجين في الثدي، أظهر الرالوكسيفين نقصاناً في وقوع الكسور الفقرية عند النساء المسنات المصابات بتخلخل العظم وحاز موافقة إدارة الأغذية والأدوية (FDA) في كل من الوقاية والمعالجة لتخلخل العظم لدى النساء ما بعد الإياس.

ما دور الكالسيتونين في معالجة تخلخل العظم؟

الكالسيتونين هو مثبط للارتشاف الناقض للعظم، يزيد الكثافة المعدنية العظمية (BMD) في العمود الفقري لدى مرضى تخلخل العظم بـ١٠-١٥٪، وعلى الرغم من هذا الأثر الكالسيتونيني الأقصى المنجز بالكالسيتونين السالموني القابل للحقن فإن هذا العامل قد أحل مكانه ماهو أكثر راحة بدرجة كبيرة أي البخاخ الأنفي الذي رخص

لمعالجة تخلخل العظم مع أنه ينتج تبدلات أخف في الكثافة المعدنية العظمية (BMD)، لكن تبين أنه يقلل وقوع الكسور الفقرية، ويقدم الكالسيتونين صيانة معقولة لكتلة العظم لدى النساء في سن الإياس اللواتي لا يستطعن أو لا يقبلن بالاستعاضة بالإستروجين أو الرالوكسيفين.

ما دور الفوسفونات الثنائية Bisphosphonate في معالجة تخلخل العظم؟

الأليندرونات دواءٌ فعول مضاد للارتشاف تبين أنه يزيد الكثافة المعدنية العظمية (BMD) وينقص ٥٠٪ من وقوع الكسور الفقرية والعظمية القشرية - بما في ذلك كسور الورك - ويقلل الفقد المرتفع لدى النساء مابعد الإياس ممن ترسخ لديهن تخلخل العظم، أما النساء المسنات ذوات الكتلة العظمية المنخفضة اللواتي لم يصبن بعد بالكسور، فقد تبين أيضاً أن الأليندرونات تنقص وقوع الكسور الفقرية لديهن.

ولقد رخِّص الأليندرونات لكل من الوقاية والمعالجة في تخلخل العظم. والنساء اللواتي يستمر فقد العظم عندهن أو يعانين من الكسور على الرغم من تلقيهن معالجة الإعاضة بالإستروجين، فإن توليفة المعالجة بالأليندرونات تمنح فائدةً إضافية.

وتعدُّ الأليندرونات فعالة أيضاً في تخلخل العظم المحدث بالقشرانيات السكرية. وهذا الدواء جيد التحمل عموماً، مع أنه قد يتصاحب لدى بعض المرضى مع التهاب المريء. ويجب أن يؤخذ مع الماء فقط من أجل الامتصاص الملائم بعد ليلة من الصيام وقبل ٣٠ دقيقة على الأقل من تناول أي أطعمة أو سوائل أو أدوية، وينبغي للمريض أن يبقى منتصباً بعد ابتلاع الحبة للتقليل من فرص الضائقة المريئية.

وقد حاز الريزدرونات وهو من الفوسفونات الثنائية Bisphosphonate أيضاً على موافقة إدارة الأغذية والأدوية (FDA) أيضاً لمعالجة تخلخل العظم.

العوامل الدوائية المشكلة للعظم

ما دور الفلوريد في معالجة تخلخل العظام؟

مع أن أملاحَ الفلوريد تزيد بلا ريب من الكثافة المعدنية العظمية (BMD)، وخصوصاً في العمود الفقري لكن مازالت بعض الشكوك تحوم حول قدرتها على تقليل الكسور.

وقد أظهرت إحدى التجارب الحديثة لإطالة انطلاق الفلوريد والذي كان مصحوباً بمستويات دموية فلوريدية منخفضة، نقصاً مثيراً في الكسور الفقرية الجديدة ولكن أظهرت تجربة أوربية باستعمال الفسفات الوحيد الفلور عدم فائدته، ومازالت حالة الفلوريد البطيء الانطلاق قيد المراجعة من إدارة الأغذية والأدوية (FDA).

ما دورُ الأندروجينات في معالجة تخلخل العظام عند الذكور؟

يزيد التستوستيرون في الكتلة العظمية لدى الذكر ذي الغدد التناسلية القاصرة، وتحسن الأندروجينات أيضاً الكتلة العظمية لدى المرأة المصابة بتخلخل العظم ولكن المعالجة بها محدودة كثيراً بسبب التأثيرات الجانبية المذكِّرة.

النااندرولون ديكانوات ٥٠ ميلي غراماً كل ٣ أسابيع ومادة البروجستين نورإثيستيرون أسيتات الأندوروجينية الفعل تزيدان من الكثافة المعدنية العظميةلدى المرأة المصابة بتخلخل العظم بلا تأثيرات جانبية مزعجة، ولم تسمح بعد بيانات الكسور من معرفة الجدوى السريرية لهذه العوامل.

مادور الهرمون الدريقي في معالجة تخلخل العظام؟

إن الكسور والتشوهات في الهيكل العظمي والألم العظمي هي مظاهر موصوفة جيداً في المرض العظمي المصاحب لفرط الدريقية الوخيم.

ومن غير المنطقي أن يقترح إعطاء هرمون الدريقة لأفراد ذوي كتلة عظمية منخفضة ومع ذلك فقد لاتتحسن الكثافة المعدنية العظمية فقط ولكن ينقص أيضاً اختطار الكسور، علاوة على أن هذا ماتوحي به التجربة على مدى عقدين من الزمن.

العنصر الحاسم الذي يحدد آثار هرمون الدريقة ليكون مخرباً أو علاجياً، هوصفة ارتفاع التراكيز الدموية لهرمون الدريقة أهي بطريقة دائمةأم بطريقة متقطعة فقط.

تبقى تراكيز هرمون الدريقة في فرط الدريقية الوخيم عالية وتتفاوت قليلاً طوال اليوم. تنخفض تراكيز هرمون الدريقة (PTH) وتكون أحياناً ضمن المجال السوي في معظم حالات فرط الدريقية الخفيف الذي يشاهد حالياً.

عند مثل هؤلاء المرضى كثيراً ماتلاحظ الكثافة المعدنية العظمية السوية أو المرتفعة في العمود الفقري.

ولقد أظهر إعطاء هرمون الدريقة بالحقن بما يشبه النبض اليومي لدى الحيوان والإنسان زيادة في الكثافة المعدنية العظمية.

تشير بينات وافرة الآن أن هرمون الدريقة هو بالواقع عامل موجه للعظم وأظهرت عدة مختبرات زيادة في تمعدن العظم المحوري لدى مرض تخلخل العظم.

يؤدي الإعطاء المشترك لمركب [(1-3) (h PTH)] مع الإستروجين أو الأندروجين التخليقي إلى كسب مؤثر في الكثافة المعدنية الفقرية بصفة خاصة بلا فقد العظم القشري.

تبين الآن أن الكثافة المعدنية العظمية الجيدة تنقص وقوع كل من الكسور الفقرية واللافقرية في تخلخل العظم لدى النساء مابعد الإياس.

الفصل الثالث

الرياضة وتخلخل العظم

لماذا يتردد بعضُ الأطباء والمرضى في اللجوء إلى التمارين الرياضية في معالجة تخلخل العظم؟

يكتنف الكثير من التدابير العلاجية اليومية لمرضى تخلخل العظم قضايا لاتخص العظم وتتضمن ما يلي :

- الاكتئاب .
- مكافحة الألم .
- المحافظة على الحالات التغذوية .
- التمارين الرياضية .
- مساعدة المريض لتنظيم فعاليات المعيشة اليومية .

ولقد كرست عناية ضئيلة لدور التمارين عند مرضى ترسخ لديهم تخلخل العظم ، فالأطباء والمرضى غالباً مايظهرون النفور من ممارسة التمارين كيلا يتورطوا بالمزيد من الإصابات ، ومع ذلك فإن اجتناب النشاطات يفاقم فقد العظم ويضع الهيكل العظمي بخطر محيق أعظم .

بينما يؤلف تحسين القوة العضلية وخاصة المجموعة الباسطة للظهر وسيلة قوية لتخفيف الألم وزيادة السعة الوظيفية .

ما دور التمارين الرياضية في التدبير العلاجي لتخلخل العظم؟

مع أن التمارين ربما تحسن الكثافة العظمية لدى مرضى تخلخل العظم فإن الكسب العظمي ضئيل وربما يسأل المرء ما الفوائد الحقة التي نجنيها من التحسن المحدود. بعض الأفراد المسنين يمتلكون فخذاً دانياً ذا قوة ضئيلة وحتى لو كانت الكثافة المعدنية العظمية (BMD) فيه مرتفعة كثيراً فإن السقوط المباشر فوق المدور لن ينقضي بلا كسر.

ولما كانت الأغلبية الوافرة من كسور الورك هي نتيجة تلقائية للسقوط فإن الاستراتيجيات التي تطمح إلى تقليل السقوط ربما تكون ذات أثر أقوى في تقليل وقوعات الكسور الوركية مما يطمح إليه عبر زيادة الكتلة العظمية بصفة خاصة.

ما الصلةُ بين ضعف العضلات والكسور؟

الضعف العضلي هو منبئ هام لاختطار السقوط، ونقص الكتلة العضلية ونقص قوتها هما نتيجتان طبيعيتان للتشيخ وكبر السن.

تعزز تمارين المقاومة كتدريب الوزن مثلاً القوة العضلية حتى عند النساء والرجال الطاعنين في السن.

وتوحي الدلائل أن زيادة قوة الأطراف السفلية ربما تنقص من اختطار الكسور بتحسين الثبات في الوضعة، ولذا فإن انتشار برنامج تمارين تقوية الساقين ربما يخفف من اختطار السقوط وينقص من كسور الورك إلى حد بعيد ولو لم تنجز تبدلات في تمعدن العظم.

ما دور وسائل السلامة والأحذية المناسبة في الوقاية من الكسور الناجمة عن تخلخل العظم؟

ثمة العديد من المقاييس الإضافية التي ربما تنقص من اختطار الكسور لدى مرضى تخلخل العظم، فالحذاء الخاص وتركيب مقومات السلامة حول المَنْزل مما يقلل من اختطار السقوط، تتضمن هذه المقومات ما يلي :

- حواجز الأمان في الحمام والمرحاض.

- الإضاءة الليلية .
- الحواجز .
- إضاءة السلالم والأدراج .
- إزالة ركام الأرضيات .

ويمكن التوصية بمختلف العكازات والأدوات المساعدة للمرضى ذوي المشية المقلقلة ، ربما يحتاج الأطباء أن يتغلبوا على المقاومة الحقيقية للمرضى فهذه الوسائل قد تحفظ الحياة .

ما دور المشدات ووسائل الدعم في علاج تخلخل العظم؟

إن المشدَّات وسائر الأثواب الداعمة تثبت الوضعة وتفرج الإجهاد عن العضلات المجاورة الشوكية .

ربما تستطب الدعامات المعدنية مع الزمن ولكنها غالية وقلما يتقبلها معظم المرضى وغالباً ما يتخلى عنها المريض قبل أن يتعودها .

ينبغي تشجيع المرضى لبرمجة فترة راحتهم اليومية ، تفيد ساعة أو أكثر من الاضطجاع المريح لترميم الطاقة الكافية مما يسمح للمرضى بالمشاركة بفعاليات المساء .

ما دور تسكين الألم ومعالجة الاكتئاب في تدبير تخلخل العظم؟

يصبح بعض المرضى عاجزين بدرجة خطيرة بسبب الألم والاكتئاب ، ولذلك يتطلب التدبير العلاجي الناجح الاستعمال الفعال في الوقت الملائم للمسكنات الفعالة والأدوية المضادة للاكتئاب .

الفصل الرابع

الكورتيزون هل يسبب تخلخل العظم؟

هل تسبب القشرانيات السكرية (glucocorticoid) تخلخل العظام؟

اكتشفت بضعة اضطرابات هيكلية مثارة بالمعالجة مثل تخلخل العظم المحدث بالقشرانيات السكرية (glucocorticoid)، ولقد شهدت السنوات الحديثة تقدما هاماً في فهم هذه الحالات بالإضافة إلى الاعتكاس الجزئي المنجز في الآفة الوطيدة.

يضعف التعرض المزمن للقشرانيات السكرية النمو الهيكلي العظمي لدى الأطفال، وتعكس العيوب المحدثة بالقشرانيات السكرية في الكتلة العظمية في الطفولة فشل الاكتساب الهيكلي العظمي السوي الذي يتركب أحياناً من فقد العظم.

كيف تسبب القشرانيات السكرية تخلخل العظم؟

تعكس العيوب المحدثة بالقشرانيات السكرية بصفة الحصر فقد العظم الناجم عن اللاتقارن في العلاقة السوية بين أطوار الارتشاف والتشكل في عملية إعادة صوغ العظم، عندما يعطى البالغون جرعات عالية من القشرانيات السكرية لأكثر من بضعة أيام، فسرعان مايلي ذلك فقد العظم مما يؤدي لخلل في الكثافة المعدنية العظمية خلال عدة شهور.

إن فقد العظم من الهيكل العظمي المحوري أو المركزي يفوق ما يفقد في الهيكل العظمي المحيطي ممايعكس الاستمار الأكبر للعظم التربيقي في المناطق المحورية، يقارب مقدار فقد العظم المحوري بدرجة نموذجية ٤٠٪ من القيم البدئية التي تترجم ضمن الوقوع العالي للكسور الانضغاطية الفقرية، أما فقد العظم المحيطي فمن المرجَّح أن يكون حوالي ٢٠٪.

هل الهشاشة الهيكلية هي الاختلاط الوحيد للمعالجة بالقشرانيات السكرية؟

إن الهشاشة الهيكلية ليست عامل الاختطار الوحيد في الكسور لدى المرضى المعالجين بالستيرويد، حتى القشرانيات السكرية والعلل التي توصف لها تتصاحب أيضاً بالضعف العضلي الذي ربما يعمق أو الذي يخلق هو نفسه عدم الثبات ويزيد من اختطار السقوط.

ما جرعات القشرانيات السكرية التي تسبب فقد العظم؟

القشرانيات السكرية التي تحدث فقد العظم تتلو بوجه عام الإعطاء المؤازر بالجرعات المجموعية لأكثر من ٥ ميلي غراماً من البريدنيزون أو ما يعادله.

تعتمد النتائج الهيكلية على الحالات التي تعالج بها، إن مساقاً علاجياً لمدة أسبوع بجرعات عالية في التهاب الجلد بالبلوط السام لا يعدُّ اختطاراً عالياً. ولكن حتى الجرعات الستيرويدية المنخفضة ربما تعرض المسن الواهن في حالات الروماتويد للخطر.

هل تسبب المناشق الستيرويدية تخلخل العظم؟

معظم المناشق الستيرويدية المتاحة في العالم المستخدمة حسب توصيات المعمل قليلة الخطر لأن الامتصاص المجموعي للقشرانيات السكرية فيها ضعيف، ومع ذلك فإن الاستعمال المفرط للمستحضرات المعيارية قد ينجز تراكيز مجموعية ملائمة لكبت المحور النخامي الوطائي ويمكن التنبؤ بأنها تؤدي إلى فقد العظم.

هل تسبب الجرعات الكورتيزونية الصائنة القليلة المقدار حسب التوصيات الحديثة تخلخل العظم ؟

إن المرضى الذين يتلقون جرعات الهيدروكورتيزون الصائنة (٢٠ ميلي غراماً في اليوم على سبيل المثال) في العوز القشري الكظري لا يزداد الاختطارُ عندهم بوجه عام، ومع ذلك واستناداً إلى القياسات المضبوطة لمعدلات إنتاج الستيرويد عند البشر

الأسوياء فإن الجرعات الصائنة من الهيدروكورتيزون أصبحت الآن أقل (١٥ ميلي غراماً يومياً على سبيل المثال) مما كان يوصى به تقليدياً (حوالي ٣٠ ميلي غراماً في اليوم)، أما المرضى الذين يستمرون بالعلاج حسب التوصيات القديمة ربما يكونون في اختطار فقد العظم المفرط.

ما الآلية الفيزيولوجية الإمراضية التي تهدد فيه القشرانيات السكرية التوازن المعدني عند البشر؟

تصيب القشرانيات السكرية (Glucocorticoid) التوازن المعدني البشري من خلال التبدُّلات الوظيفية في الكلية والأمعاء والهيكل العظمي.

كيف يحدث فقد الكالسيوم الكلوي بسبب القشرانيات السكرية؟

بعد البدء بالعلاج وخلال بضعة أيام، يؤدي التثبيط المباشر لعود امتصاص الكالسيوم من الأنابيب الكلوية إلى فرط كالسيوم البول الذي يكّبر بالصوديوم القوتي المفرط ويخفف بمدرات البول الثيازيدية.

كيف يحدث فقد الكالسيوم المعوي بسبب القشرانيات السكرية؟

تثبط القشرانيات السكرية المعطاة بجرعات عالية لعدة أسابيع الامتصاص المعوي للكالسيوم بطريقة مباشرة، مما يخفف نشاط الكالسيوم المصلي المؤين، ويعتقد أن هذا ينبه الإفراز المعاوض لهرمون الدريقة (PTH) الذي يرمم نشاط الكالسيوم المؤين بوساطة زيادة فعالية عود الامتصاص الكلوي وبوساطة تنشيط التقلب العظمي لزيادةتوليد الكالسيوم من العظم إلى الدوران، إذاً الطراز السائد بما يتعلق بمفاهيم التغيرات المحدثة بالستيرويدات في الاستتباب العظمي تتطلب زيادة نشاط المحور الدريقي.

والمصطلح الفعال لهذا الطراز هو "النشاط" لأنه من الصعب جداً أن نظهر بطريقة راسخة أن التراكيز المصلية من هرمون الدريقة هي بالواقع مرتفعة لدى المرضى المعالجين بالستيرويد. توحي الدلائل أنه ربما يتعزَّز تعبيرُ فعل هرمون الدريقة في العظم

والكلية بالقشرانيات السكرية ، وهكذا لا يتطلب الطراز الموصوف زيادة تراكيز هرمون الدريقة لسريان المفعول . ولم يُبرهن على الآثار المتساوقة للقشرانيات السكرية في إنتاج مستقلبات الفيتامين د وتصفيتها وتراكيزها الجائلة ، وهكذا يبدو أن الأفعال المعوية للقشرانيات السكرية مستقلة عن نظام الفيتامين د .

كيف يحدث الفقد في الهيكل العظمي بسبب القشرانيات السكرية؟

تتآثر القشرانياتُ السكرية (Glucocorticoid) مع الهيكل العظمي في مقرات متعددة ، إذ تعزز عند الفئران الارتشاف العظمي الناقض للعظم بطريقة مباشرة وهو التأثير الذي يبدو أنه لا يحدث عند البشر ، تثبط القشرانيات السكرية النضج والنشاط في الخلايا الناقضة للعظم ، وتشير المعلومات الحديثة أن القشرانيات السكرية تغير نضج الخلايا الجذعية المتعددة القدرات بعيداً عن الخطوط الخلوية الأخرى المؤاتية للسلالة البانية العظم وبصفة خاصة الخلايا الشحمية . وتعزز القشرانيات السكرية أيضاً الاستماتة في بانيات العظم ، وبالتعميم ، فإن الأساس الأكثر تماسكاً لفقد العظم المصاحب للقشرانيات السكرية هو كبت نشاط تشكل العظم .

ما الصلةُ بين القشرانيات السكرية والهرمونات الجنسية وتخلخل العظم؟

يكبت إعطاءُ الجرعات العالية من القشرانيات السكرية إفراز موجهة الغدد التناسلية ويخلق حالة من قصور الغدد التناسلية لدى كل من الرجل والمرأة ، ولذا فإن مكون فقد العظم لدى بعض المرضى المعالجين بالستيرويد يحتمل أن يرتبط بفقد الوظيفة الغدية التناسلية .

ما طرق الوقاية والمعالجة في تخلخل العظم المرتبط بالقشرانيات السكرية؟

تعتمد هذه الطرق على ما يلي :

- إنقاص جرعة الستيرويد .
- المعالجة بالكالسيوم والفيتامين د .
- المعالجة بالإعاضة الهرمونية .

- النشاط الفيزيائي الملائم.

ما الأسلوب المثالي لإنقاص جرعة القشرانيات السكرية للوقاية من تخلخل العظم الناجم عنها؟

تبقى الوقايةُ هي الأسلوب الراجح لإعطاء النتيجة المفضلة بفرض الاستجابة الضئيلة التي ترسخ تخلخل العظم المتصل بالعلاجات القشرانيات السكرية المتاحة.

إن المنظر الأهم لاستراتيجيات الوقاية السليمة هو تقييد التعرض للقشرانيات السكرية وأن نجد العلاج البديل كلما كان ذلك ممكناً، ينبغي أن نلتمس الفرصة المناسبة للبدء بإنقاص الجرعات أو الانتقال إلى الأشكال اللامجموعية من الستيرويدات.

ولسوء الحظ، يبدو أن استعمال الستيرويدات المتناوبة التي تعرف بصيانة النمو لدى الأطفال المعالجين بالستيرويدات لا يصون الهيكل العظمي لدى البالغين المعالجين بالستيرويدات.

وتخضع إمكانات تطوير القشرانيات السكرية التي تستبقي العظم للدراسة منذ عدة سنوات ولكن لا يوجد حتى الآن عامل مماثل مرخص في الولايات المتحدة الأمريكية. وقد سمح الاستعمال الواسع الانتشار للسيكلوسبورين والتاكروليموس (Tacrolimus) بإنقاص استعمال القشرانيات السكرية للمرضى الذين زرع عضو عندهم ويتطلبون كبت المناعة. ومع ذلك، تعزز هذه الأدوية الأحدث فقد العظم أيضاً ولذلك ربما يكون أثرها الصافي على الحالة العظمية مقلقاً.

كيف يستعمل الكالسيوم والفيتامين د في الوقاية من تخلخل العظم بسبب القشرانيات السكرية؟

إن اشتراط مكملات الكالسيوم والفيتامين د للمرضى المعالجين بالقشرانيات السكرية سيطبِّع الكالسيوم المصلي المؤين، ويكبت إفراز هرمون الدريقة وينقص إعادة صوغ العظم، وينقص بذلك عدد وحدات إعادة الصوغ التي تعمل في وقت محدد. ومع ذلك إذا استمر المريض في أخذ القشرانيات السكرية فإن كبت وظيفة بانيات العظم لن يكون عكوساً.

ويجب ان يتلقى المريض ١٥٠٠ ميلي غراما من الكالسيوم الإضافي يوميا ويمكن إعطاء الفيتامين د بجرعات من ٤٠٠-٨٠٠ وحدة دولية/ يوم.

وإن الترصد الدوري للكالسيوم المفرغ في البول للمرضى المعالجين بالقشرانيات السكرية هو أمر مبرر عند وجود اختطار عال لظهور الحصيات الكلوية كعاقبة لفرط كالسيوم البول.

ما النشاط الفيزيائي المطلوب للوقاية من تخلخل العظم الناجم عن القشرانيات السكرية؟

يؤرث تثبيتُ الهيكل العظمي فقد العظم، ولذلك ينبغي تجنب السكون لدى المرضى المعالجين بالستيرويد.

ويستجيب المرضى بوفرة للمعالجة الستيرويدية التي تمنح المرضى الشفاء الوظيفي السريع والتام في بعض الحالات مثل ألم العضلات الروماتيزمي، ربما تنتاب هؤلاء المرضى صعوبات ضئيلة في المحافظة على جدول قوي لنشاطات الوزن -والمسند خلال المعالجة، ربما لن يستعيد المرضى في حالات أخرى التحرك الكامل وربما يصابون بعجز وظيفي متبق.

ويجب لهؤلاء المرضى على وجه الخصوص أن يتلقوا معالجة فيزيائية أو مساعدات أخرى ملائمة لاستعادة السعة الوظيفية وترميمها.

ما طرق المعالجة بالإعاضة الهرمونية للوقاية من تخلخل العظم الناجم عن القشرانيات السكرية؟

نجتنب الإستروجينات بصفة تقليدية في بعض الحالات الطبية الروماتيزمية (ومثال ذلك الذئبة الحمامية المجموعية)، ومالم نجد موانع لاستعمال الإستروجينات فإن إعطاءها كمعالجة بالإعاضة سيبطل العواقب الهيكلية العظمية للكبت النخامي الغدي التناسلي.

ما الأدوية المضادة للارتشاف لمعالجة تخلخل العظم المرتبط بالقشرانيات السكرية؟

بافتراض أن الشذوذ الأولي الهيكلي المحدث بالقشرانيات السكرية هو تثبيط

لتشكل العظم، فإن الفوائد الكامنة للمعالجة بمضادات الارتشاف لن تكون واضحة بطريقة مباشرة، وتشير الدلائل التجريبية السريرية على المرضى المعالجين بالقشرانيات السكرية إلى جدوى الكالسيتريول بسبب كون الكالسيتونين ذي قيمة هامشية فقط. ومع ذلك، فلقد خف الحماس للكالسيتريول بسبب الاختطار الهام في إنتاج درجات غير مقبولة من فرط كالسيوم البول مالم يكن المدخول الكلسي مقيداً.

ولقد تركزت حديثاً أهمية حول استعمال الفسفونات الثنائية وأظهرت تجارب جيدة التصميم فوائد لا لبسَ فيها في مدة حفظ الكثافة العظمية وحتى زيادتها.

وتبين بدراسة المرضى الذين عولجوا بالقشرانيات السكرية لفترات زمنية متغيرة أن ٤٨ أسبوعاً من الأليندرونات (٥ ميلي غراماً/ يوم أو ١٠ ميلي غراماً/ يوم) أحدثت زيادة هامة في الكثافة المعدنية العظمية في الورك والفقرات بالمقارنة مع الفئة الشاهدة، مما يؤدي في النهاية إلى نقص حقيقي في وقوع الكسور الفقرية.

ما الأدوية المستعملة كمعززات تشكيل العظم Promoters of Bone Formation لمعالجة تخلخل العظم المرتبط بالقشرانيات السكرية؟

يجوز الافتراض بأن العامل الذي يعزز بطريقة مباشرة وظيفة بانيات العظم سيكون المضاد المثالي لتأثيرات القشرانيات السكرية.

ثمة بعض المركبات التي أحدثت اهتماماً إذ يوجد دليل قوي أن هرمون الدريقة (PTH) ربما يمارس أثراً حقيقياً بانياً للعظم، وفي دراسة حديثة على[h (PTH)(1-34)]، وهو شدفة فعالة من هرمون الدريقة البشري كان يعطى للنساء ما بعد الإياس اللواتي يعوضن بالإستروجين وممن يتناولن القشرانيات السكرية ولمريضات التهاب المفصل الروماتويدي في المقام الأول. على مدى عام من المتابعة ازدادت الكثافة المعدنية العظمية بوساطة القياس بالتصوير المقطعي المحوسب ب٣٥٪ في الفقرات القطنية في الفئة التي تلقت مضاهئ هرمون الدريقة، وكانت الزيادة ١١٪ بوساطة قياس الكثافة

المعدنية العظمية بطريقة امتصاص الأشعة السينية المزدوجة الطاقة (DXA)، وبالمقابل، أظهر المرضى الذين تلقوا معالجة الإعاضة الهرمونية وحدها تغيرات في الكثافة المعدنية العظمية بأقل من ٢٪، ويعكس تمايز الاستجابة بين الطريقتين المستخدمتين في القياس حقيقة أن التصوير المقطعي المحوسب يقيس بصفة خاصة العظم التربيقي الذي يبدو أنه النسيج المستجيب الأولي، في حين أن طريقة DXA تقيس كلاً من العظم التربيقي والقشر المحيط. وتوحي هذه النتائج أن هرمون الدريقة قد يحوز استعمالاً سريرياً كبيراً عند المرضى المعالجين بالقشرانيات السكرية، ويؤكد الحاجة للتجارب السريرية الطويلة الأمد ذات الشواهد.

الفصل الخامس

الرخد وتلين العظم ...أيهما يصيب الأطفال؟
OSTEOMALACIA & RICKETS

ما الفرقُ بين تلين العظم والرخد؟

تليُّنُ العظم هو الخلل العظمي الذي تكون فيه الصفيحات المشاشية مغلقة أي عند البالغين، ويحدث الرخد في العظام النامية أي عند الأطفال.

كيف ينشأ الرخد وتلين العظم؟

ينشأ الرخد وتلين العظم عن شذوذات التمعدن في العظم والغضروف، إن التمعدن الشاذ في العظام النامية يصيب استحالة الغضروف إلى العظم عند منطقة التكلس الاحتياطي.

يبدو التنكس الغضروفي غير المتمعدن في هذه الناحية كنتيجة للفساد الهائل، و يؤدي لتوسع الصفيحة المشاشية (تلاحظ شعاعياً كمناطق متوسعة شفيفة للأشعة) مع التوسع كشكل القمع أو الكوب (التقمع والتلجف) وعدم الانتظام في المواصل الكردوسية المشاشية، تبزغ هذه المشكلة فيما بعد بصفة سريرية كخرزات متورمة واضحة على طول المواصل الغضروفية الضلعية المعروفة بالسبحة الرخدية، وكتورمات في نهاية العظام الطويلة، ويتأخر النمو بسبب فشل صنع العظم الجديد، ويتوقف النمو في أحدها (وهذا يعني غلق الصفائح المشاشية) وتصبح البينات السريرية لخلل التمعدن أرق وربما تتطلب إجراءات تشخيصية نوعية لاكتشافها.

ما دور الفيتامين د في الرخد وتلين العظم؟

إن عوز الفيتامين د هو أكثر سبب معروف لشذوذ التمعدن العظمي، يضمن الفيتامين د من خلال مستقلباته الفعالة بيولوجياً أن تكون تراكيز الكالسيوم والفسفات في الوسط خارج الخلايا ملائمة للتمعدن.

وربما يسمح الفيتامين د أيضاً لبانيات العظم بإنتاج المطرس العظمي الذي يمكن أن يتمعدن، ومن ثم يسمح لها بمعدنة هذا المطرس بالطراز السوي.

ما دورُ الفسفات في الرخد وتلين العظم؟

يمكن أن يسبب عوز الفسفات عيوباً في التمعدن أيضاً، كما في الأمراض التي يفقد فيها الفسفات في البول أو يمتص بدرجة زهيدة من الأمعاء.

ربما يعمل عوز الفسفات باستقلالية أو بالتزامن مع سائر الشذوذات المؤهبة في حين تتصاحب معظم الاضطرابات التي تخفض فسفات الدم مع تلين العظم أو الرخد وتصيب كذلك النظام الصماوي للفيتامين د.

ما دورُ الكالسيوم في الرخد وتلين العظم؟

لقد تبين أن عوز الكالسيوم القوتي يؤدي إلى الرخد عند الأطفال بغياب عوز الفيتامين د وربما يساهم في تلين العظم عند البالغين المسنين المهيئين لعوز الفيتامين د أيضاً.

وربما يتطور تلين العظم أو الرخد على الرغم من المستويات الملائمة من الكالسيوم والفسفات والفيتامين د إذا لم يستطع المطرس العظمي تحمل التمعدن السوي بسبب العيوب الأنزيمية كزيادة الفسفاتاز القلوية مثلاً لدى مرضى نقص الفسفاتاز أو بوجود مثبطات التمعدن كالألمنيوم والفلوريد والإيتيدرونات مثلاً.

ما أسباب تلين العظم بصفة عامة؟

تقسم أسباب تلين العظم إلى خمسة أسباب رئيسة هي:

- أولاً : الاضطرابات في النظام الصماوي للفيتامين د .
- ثانياً : اضطرابات استتباب الفسفات .
- ثالثاً : عوز الكالسيوم .
- رابعاً : الاضطرابات الأولية في المطرس العظمي .
- خامساً : مثبطات التمعدن .

ما الاضطراباتُ في النظام الصماوي للفيتامين د التي تسبب تلين العظم؟

ثمة ثلاثة أسباب لتلين العظم تتصل بالاضطراب الصماوي للفيتامين د ، وهي :

١ - نقص التوافر البيولوجي ، ويحدث بسبب :

- نقص التعرض لضوء الشمس .
- العوز التغذوي في الفيتامين د .
- المتلازمة النفروزية (الفقد البولي) .
- سوء الامتصاص (الفقد البرازي) ويحدث بسبب :
  - استئصال المعدة بالنمط الثاني لبيلروث .
  - الذرب - السبرو .
  - التهاب الأمعاء الناحي .
  - المجازة الصائمية اللفائفية .
  - القصور البنكرياسي .
  - الاضطرابات الركودية الصفراوية .
  - الكوليستيرامين .

٢- الاستقلاب الشاذ للفيتامين د، ويحدث بسبب :

- الآفات الكبدية .
- الفشل الكلوي المزمن .
- النمط ١ من الرخد المعتمد على الفيتامين د .
- تلين العظم الورمي الناقص الفسفات في الدم .
- نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X .
- الحماض المزمن .
- مضادات الاختلاج .

٣- الاستجابة الشاذة للنسيج المستهدف، ويحدث بسبب :

- النمط ٢ من الرخد المعتمد على الفيتامين د .
- الاضطرابات المعدية المعوية .

ما اضطراباتُ استتباب الفسفات التي تسبب تلين العظم؟

ثمة سببان رئيسان هما :

أولاً: نقص الامتصاص المعوي الذي ينجم عن:

- سوء التغذية .
- سوء الامتصاص .
- مضادات الحموضة المحتوية هيدروكسيد الألمنيوم .

ثانياً: زيادة الفقد الكلوي الذي يحدث بسبب:

- الرخد الناقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X .
- تلين العظم الورمي الناقص الفسفات في الدم .
- متلازمة دي توني - دوبري - فانكوني .

ما الاضطراباتُ الأولية في المطرس العظمي التي تسبب تلين العظم؟

ثمة عدة اضطرابات في مطرس العظم تسبب التلين في العظم، وهي:

- نقص الفسفاتاز.
- تكون الألياف العظمية الناقص.
- تلين العظم المحوري.

ما مثبطات التمعدن التي تسبب تلين العظم؟

- الألمنيوم في الفشل الكلوي المزمن أو التغذية الخلالية الشاملة.
- الإيتدرونات.
- الفلوريد.

كيف يبنى التشخيص في الرخد وتلين العظم؟

إن تجلي الرخد عند الأطفال بوجه عام واضح بتوليفة البينات السريرية والشعاعية، وتعيين السبب هو التحدي التشخيصي. وأما عند البالغين فإن البينات السريرية والشعاعية والبيولوجية الكيمائية لتلين العظم غالباً ما تكون رقيقة.

ويجب أن يقرر الطبيب السريري ماإذا كان سيحصل على خزعة العظم للفحص القياسي النسجي وذلك في الأوضاع التي ينبغي فيها الاشتباه بتلين العظم أي في سوء التغذية، وسوء الامتصاص، وقلة العظم غير المتوقعة؛ ويجب اتخاذُ هذا القرار استناداً إلى الموارد المتاحة وفحص نموذج الخزعة.

يقترن منسب الاشتباه مع نقص الثقة بالإجراءات التشخيصية الأخرى والدرجة التي سيتبدل فيها الأسلوب العلاجي بوساطة المعلومات الإضافية، تكفي التجربة السريرية في العديد من الحالات لتوطيد التشخيص من غير حاجةٍ إلى خزعة العظم.

ما الأعراض والعلامات في الرخد وتلين العظم؟

يعتمد التجلي السريري للرخد على عمر المريض، وعلى سبب المتلازمة إلى حد بعيد. وقد يكون الرضيع أو الطفل المصاب فاتر الشعور، أو كسولاً، أو ضعيفاً، أو ناقص التوتر، أو ضئيل النمو، أو رخواً، أو متشوه الرأس إلى حد ما ومتسع الدروز، وربما تلاحظ الحدبة الجبهية، وربما يتأخَّر بزوغُ الأسنان، وقد تكون الأسنانُ الظاهرة منقطةً أو ناقصة التمعدن، تنتج السبحة الرخدية على الصدر بسبب الضخامة والتلجف (أي تشكل وهدة تشبه الكوب) في المواصل الضلعية الغضروفية. وربما ينتج جر الحجاب تجاه الضلع الأدنى المتلين تفرُّضاً عند نقطة مغرز الحجاب (ثلم هاريسون)، ويمكن أن ينشأ عن العضل الناقص التوتر الكَرَش الواضح والمشية المتهادية، وربما تصبح الأطراف مقوسة وقد تنتفخ المفاصل بسبب التسطح عند نهايات العظام الطويلة (بما في ذلك السلاميات والأسناع)، وربما تحدث الكسورُ المرضية لدى مرضى الرخد الفلوريدي.

وتكون العلامات السريرية للرخد أو لتلين العظم رقيقة بعد أن تنغلق المشاشات، ولا يُعتمد عليها في التشخيص. يعاني المرضى المصابون بتلين العظم من الألم العظمي وضعف العضل الداني، أما صعوبة تسلق الدرج أو النهوض من الكرسي فينبغي تسجيلها وينبغي البحث عنها، مثل هؤلاء الأفراد قد تكون لهم سوابق في الكسور وشخصوا كمرضى تخلخل العظم، إن تمييز تخلخل العظم عن تلين العظم بوساطة الخلفية السريرية وحدها هو مشكلة حقيقية على الدوام.

ما الموجودات المخبرية في الرخد وتلين العظم؟

ينشأ عن عوز الفيتامين د نقصُ الامتصاص المعوي للكالسيوم والفسفات بالتزامن مع فرط الدريقية الثانوي الناشئ، ويؤدي عوز الفيتامين د إلى زيادة ارتشاف العظم وزيادة إفراغ الفسفات في البول وزيادة عود الامتصاص الأنبوبي الكلوي للكالسيوم، تتجه النتيجة النهائية كما يلي:

- مستوى الكالسيوم المصلي سوي منخفض .
- مستوى الفسفور المصلي منخفض .
- ارتفاع المستوى المصلي للفسفاتاز القلوية .
- زيادة مستوى هرمون الدريقة (PTH) .
- نقص مستوى الكالسيوم في البول .
- زيادة مستوى الفسفات في البول .

إن وجود مستوى منخفض من 25-(OH)D بالتوليف مع هذه التبدلات الكيميائية الحيوية المختلفة يقوي تشخيص عوز الفيتامين د .

ربما يكون مستوى $1.25(OH)_2D$ سوياً ، مما يجعل هذه التعيينات أقل فائدة في تشخيص تلين العظم ، ربما تكون مستويات كل من 25-(OH)D و $1.25(OH)_2D$ ناقصة لدى المرضى المصابين بآفة كبدية أو بالمتلازمة النفروزية ، لأن البروتينات الرابطة لمستقبلات الفيتامين د تنقص بصفة ثانوية لنقص الإنتاج (مرض الكبد) أو زيادة الفقدان الكلوي (المتلازمة النفروزية) .

ربما يحوز مثل هؤلاء الأفراد على تركيزات حرة سوية من هذه المستقبلات ، ولذلك يصابون بعوز الفيتامين د ، ويجب الاهتمام بعوامل أخرى مثل العمر والقوت ، فقِيَمُ الفسفور المصلي هي سوية وأخفض لدى البالغين من الأطفال على سبيل المثال .

إن السوابق القوتية هامة ، لأن إفراغ الفسفات البولي وعلى نطاق أضيق إفراغ الكالسيوم البولي يعكسان الفسفات القوتي والمحتوى الكلسي .

ولما كان إفراغ الفسفات يعتمد على الحمل المرشح (جُداء معدل الترشيح الكبيبي وتركيز الفسفات المصلي) فقد تنقص مستويات الفسفات البولية على الرغم من وجود فرط الدريقية عندما تكون المستويات الفسفاتية المصلية منخفضة بصفة خاصة .

إن تعبيرات التصفية الكلوية الفسفاتية التي تحسب من هذه المتغيرات (على سبيل المثال العتبة الكلوية للفسفات أو tmp/GFR) هي مؤشر أفضل لإيداء الفسفات الكلوي من إفراغ الفسفات الإجمالي، يمكن أن يحسب tmp/GFR من مخطط المعادلة باستعمال قياسات الفسفور المصلي على الريق وتركيز الفسفور البولي.

ما الفحص الهيستولوجي الذي يثبت تشخيص الرخد أو تلين العظم؟

إن الخزعة العظمية بطريق القشرة هي الوسيلة النهائية لتثبيت تشخيص تلين العظم، أما المقر الذي عادة ما تنجز فيه الخزعة فهو أحد الأضلاع أو العرف الحرقفي.

ويجرى نموذجُ الخزعة دون إزالة التكلس لقياس المحتوى العظماني ومعدل التمعدن التقاربي مما يتطلب معدات خاصة.

يكون تمعدن العظم في تلين العظم ضئيلاً وبطيئاً ويسبب الرفاء العظماني الواسع (أكثر من ١٢ ميكرومتراً)، ويسبب جزءاً واسعاً من العظم المغطى بمادة عظمانية غير متمعدنة.

ويمكن أن تسبب حالات التقلب العظمي العالي (زيادة تشكيل العظم وارتشافه)، ومثال ذلك فرط الدريقة والرفاءات العظمانية الواسعة أيضاً وزيادة السطح العظماني مما ينتج صورة سطحية لتلين العظم، ولذلك ينبغي أن يعين معدل التقلب العظمي بوسم العظم بالتتراسيكلين الذي يوفر واصمة متألقة لجبهة التكلس، وعندما تعطى جرعتان من التتراسيكلين بوقتين مختلفين فإن المسافة بين الواصمتين مقسومة على الوقت الفاصل بينهما تساوي معدل التمعدن التقاربي، معدل التمعدن التقاربي السوي هو على وجه التقريب ٠,٧٤ ميكرومتر/ يوم.

ويمكن حساب زمن تلكؤ التمعدن - أي الزمن المطلوب كي تتمعدن المادة العظمانية المشكَّلة - بتقسيم اتساع الرفاء العظماني على المعدل التقاربي المصحح بالامتداد الخطي لتمعدن جبهة التكلس (قياس سطح العظم الذي يخضع للتمعدن الفعال عندما يقاس بوساطة التضمين بالتتراسيكلين). وعادةً ما يكون زمن تلكؤ

التمعدن حوالي ٢٠-٢٥ يوماً.

ويحسب معدل تشكل العظم كحصيلة للمعدل التقاربي مضروباً بالامتداد الخطي لتمعدن جبهة التكلس. إن المعدل التقاربي الخفيض، وزيادة زمن تلكؤ التمعدن، ونقص معدل تشكل العظم جميع ذلك يميز بوضوح تلين العظم عن حالات التقلب المرتفع كما في فرط الدريقية. وعندما تشاهد حالات التقلب المنخفض بأشكال مختلفة من تلين العظم تحوز أيضاً معدلاً تقاربياً منخفضاً ومعدلاً منخفضاً في تشكيل العظم، وتميز هذه الحالات عن تلين العظم بأن السطح العظماني وحجمه هما إما سويان أو منخفضان.

ما الدراسات التصويرية الشعاعية التي تساعد في تشخيص الرخد أو تلين العظم؟

يمكن أن تكون الملامح الشعاعية للرخد لافتة للنظر حقاً وخاصة لدى الفتية الصغار.

تكون المشاشات الشفيفة للأشعة متسطحة ومتسعة مع عدم انتظام المواصل الكردوسية المشاشية في العظام النامية.

ربما تنتفخ العظام الطويلة، وغالباً ما تكون قشورُ العظام الطويلة غير واضحة. وأحياناً تلاحظ بينات على فرط الدريقية الثانوي أي الارتشاف تحت السمحاق في السلاميات والأسناع وتآكل النهايات القاصية للترقوتين.

أما الكسور الكاذبة (وتعرف أيضاً بمناطق لوسر أو كسور ميلكمان) فغيرشائعة ولكنها ملمح واصم بدرجة وثيقة للرخد وتلين العظم، وأغلب ما تشاهد هذه الخطوط الشفيفة للأشعة على طول الوجه المقعر لعنق الفخذ والفروع العانية والأضلاع والترقوتين والمناظر الوحشية للكتفين.

ربما تنشأ الكسور المرضية عن الكسور المجهرية غير الملتئمة عند نقطة الإجهاد أو عند نقطة دخول الأوعية الدموية إلى داخل العظم، وربما تترقى لتصبح كسوراً كاملة غير متميزة ولذا تؤدي إلى تشوه وعجز حقيقين.

إن الكثافة العظمية ليست مؤشراً يعول عليه في تلين العظم إذ يمكن أن تنقص الكثافة العظمية لدى المرضى المصابين بعوز الفيتامين د أو تزداد عند مرضى الفشل الكلوي المزمن ، أما لدى البالغين ذوي الوظائف الكلوية السوية فغالباً ماتكون البينات الشعاعية لعيوب التمعدن العظمي رقيقة ولا يسهل تمييزها عن تخلخل العظم الذي غالباً ما يوجد معه .

ما طرق المعالجة في الرخد وتلين العظم؟

إن معالجة الرخد وتلين العظم تشبه تماماً طرق معالجة عوز الفيتامين د أما معالجة الأمراض الأخرى المسببة للرخد أو تلين العظم فهي خاصة بكل آفة نوعية .

ما طريقة معالجة تلين العظم الناجم عن المتلازمة الكلائية NEPHROTIC SYNDROME؟

قد تؤدي المتلازمةُ النفروزية إلى تلين العظم بسبب فقدان مستقلبات الفيتامين د في البول . ترتبط مستقلبات الفيتامين د بشدة إلى البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) المكون من ألفا جلوبولين ، وترتبط بشدة أقل مع الألبومين كما وصف سابقاً .

وقد يفقد المرضى المصابون بالمتلازمة الكلائية مقادير كبيرة من البروتين المرتبط بالفيتامين د ومن الألبومين في أبوالهم ولذلك يستنفدون مدخراتهم من الفيتامين د ، وقد يمتلك هؤلاء المرضى مستويات منخفضة من مستقلبات الفيتامين د في مصولهم ، مع أن التراكيز الحرة أقل تأثراً ، ولذا فإن قياسات 25-(OH)D أو $1.25(OH)_2D$ ربما تضلل بسبب صلتها بوخامة عوز الفيتامين د ، ولقد وصفت الآفة العظمية مع ذلك كمضاعفات للمتلازمة الكلائية .

إن وقوع تلين العظم لدى هذه الجمهرة غير معروف وإذا اشتبه بعوز الفيتامين د فتستطب المعالجة بالفيتامين د بشرط ألا يكون المرمى هو الحصول على المستويات السوية الإجمالية من 25-(OH)D و $1.25(OH)_2D$ ، أما المستويات الدموية لكل من

الكالسيوم والفسفور وهرمون الدريقة (PTH) فهي أكثر مايعول عليه كدليل علاجي.

ما طريقة معالجة تلين العظم الناجم عن الحثل العظمي الكبدي المنشأ HEPATIC OSTEODYSTROPHY؟

الحثل العظمي الكبدي المنشأ هو الآفة العظمية المصاحبة للفشل الكبدي، يصاب مرضى الفشل الكبدي في الولايات المتحدة الأمريكية على العموم بتخلخل العظم وليس تلين العظم.

أما في بريطانيا فيوجد كل من تلين العظم وتخلخل العظم لدى المرضى المصابين بآفة كبدية عندما يكون عوز الفيتامين د هو الأكثر شيوعاً.

مع أن الكبد مقر لخطوة التنشيط الحيوي الأولى للفيتامين د أي تحويل الفيتامين د إلى 25-(OH)D، فإن هذه العملية ليست مضبوطة بشدة، وحتى تصبح الآفة الكبدية وخيمة لاتوجد سرعة محددة.

ليس لكلا الآفتين الكبديتين المتنية والركودية الصفراوية تأثير كبيرعلى إنتاج 25-(OH)D وحتى في المراحل المتأخرة من الفشل الكبدي.

وربما تساهم المستويات المنخفضة من 25-(OH)D و $1.25(OH)_2D$ المصاحبة للآفة الكبدية عادة بإنقاص إنتاج البروتين المرتبط بالفيتامين د والألبومين، وكذلك الغذاء الزهيد وسوء الامتصاص وبالأحرى عوز أنزيم الهيدروكسيلاز- ٢٥ فيتامين د.

وكما في المرضى المصابين بالمتلازمة الكلائية فإن المستويات الإجمالية المنخفضة من مستقلبات الفيتامين د ربما تكون مضللة لأنها تعكس نقص البروتين المرتبط بالفيتامين د والألبومين أكثرمن نقص تراكيز هذه المستقلبات الحرة.

ما الأدوية التي تسبب تلين العظام؟

الفينيتوين والفينوباربيتال هما من مضادات الاختلاج التي تحرض الأنزيمات الكبدية المستقلبة للأدوية والتي تبدل الاستقلاب الكبدي للفيتامين د ومستقلباته، ولا يختص هذا

الفعل بمضادات الاختلاج إذ إن الريفامبين وهو من مضادات التدرن سجل له ذلك أيضاً .

وربما يحتسب هذا الأثر في تخفيض المستويات الجائلة من 25-(OH)D الموجودة لدى المرضى المعالجين بهذه الأدوية . أما مستويات $1.25(OH)_2D$ فهي أقل تأثراً .

لايبدو أن المعالجةالمزمنة بمضادات الاختلاج أو التدرن تؤدي إلى آفة عظمية سريرية هامة ، فيما عدا الأشخاص المؤهبين بعوامل أخرى مثل التعرض غير الملائم لضوء الشمس مثل المرضى الموضوعين في المؤسسات ، والغذاء الزهيد . وربما يكون الأطفال أسرع تأثراً من البالغين .

لوحظ في الدراسات الحيوانية أن الفينيتوين كان يمارس أثراً مثبطاً مباشراً على تمعدن العظم ، لكن الصلة الوثيقة لهذه الملاحظة مع الاستعمال البشري لهذه الأدوية غير أكيدة .

الفصل السادس

نقص الفسفات في الدم ...هل تعرف مخاطره؟

ما المشاكلُ العظمية التي يسببها عوز الفسفات؟

ربما يؤدي نقصُ فسفات الدم المزمن إلى الرخدأو تلين العظم بصفة مستقلة عن الشذوذات المؤهبة الأخرى ، ومع ذلك فالأمراض الرئيسية التي يتصاحب فيها نقص فسفات الدم مع تلين العظم أو الرخد مشمولة أيضاً مع الشذوذات الأخرى التي تتآثر مع تمعدن العظم .

ما أسباب عوز الفسفات؟

ينشأ نفاد الفسفات المزمن عن العوز القوتي كما عند النباتيين المتزمتين ، أوعن نقص الامتصاص المعوي أو عن زيادة التصفية الكلوية (الهزال الكلوي) . وربما ينشأ نقص فسفات الدم الحاد من حركة الفسفات داخل الخلايا ومثال ذلك بعد تسريب الأنسولين والغلوكوز ، ولكن هذه الحالات عابرة ولا تتسبب بآفة عظمية .

كيف يمتص الفسفات في الجهاز الهضمي؟

يمتص ٧٠-٩٠٪ من الفسفات القوتي من الصائم في الحالات السوية ، هذه العملية غير منتظمة كثيراً مع أن $1.25(OH)_2D$ ينبه امتصاص الفسفات ، وهو أحد العوامل التي يجب الاهتمام بها عندما يستعمل الكالسيتريول في معالجة حالات أخرى .

إن اللحوم ومنتجات اللبن هي المصدر القوتي الرئيسي للفسفات ، ووقوع تلين العظم لدى النباتيين الذين يتجنبون جميع اللحوم ومنتجات اللبن غير معروف ولكن يبلغ عن حدوثه .

ما الآفات المعوية التي تسبب اضطراباً في امتصاص الفسفات؟

إن الآفات المعوية الدقيقة الداخلية المنشأ وجراحة الأمعاء الدقيقة تتداخل مع امتصاص الفسفات وإذا قرنت مع الإسهال أو الإسهال الدهني فيمكن أن تتسبب بنفاد الفسفات.

ما الأدوية التي تمنع امتصاص الفسفات من الأمعاء وما علاقة ذلك بالفشل الكلوي؟

إن أعداداً كبيرة من مضادات الحموضة المستعملة (ومثال ذلك المالوكس والميلانتا والبازالجيل والأمفوجيل) تحتوي هيدروكسيد الألمنيوم الذي يرتبط بالفسفات ويمنع امتصاصه، وأما المرضى الذين يبتلعون مقادير كبيرة من مضادات الحموضة هذه فقد يصبحون نافدي الفسفات، عندما يحصل هذا على خلفية الفشل الكلوي - الذي تستعمل فيه مضادات الحموضة هذه لتضبيط فسفات المصل - فإن الحماس المفرط لإنقاص الفسفات المصلي يضاف للأذية التي تجمع مع التسمم بالألمنيوم عند هؤلاء الأفراد المصابين أيضاً بنقص إنتاج $1.25(OH)_2D$ الذي يمكن أن يحدث تلين العظم العميق.

ويُعاد امتصاصُ ٨٥-٩٠٪ من الفسفات المرشح من الكبيبات من النبيبات الدانية في المقام الأول، تنظم هذه العملية بوساطة هرمون الدريقة (PTH) الذي ينقص عود امتصاص الفسفات من النبيبات الكلوية بوساطة مستقلبات الفيتامين د على الأرجح التي يبدو أنها تزيد عود الامتصاص النبيبي الكلوي.

تتصاحب العديد من الآفات التي تصيب الإيداء الكلوي للفسفات مع تلين العظم وخاصة ما يتصاحب أيضاً مع الشذوذات في مستقلبات الفيتامين د كما سيبحث لاحقاً.

ما الهدف من معالجة عوز الفسفات؟

إن معالجة عوز الفسفات بصفة عامة مهيئة لتصحيح المشكلة الأولية، تتضمن مستحضرات الفسفات الفموية حيث تتطلب المقادير أن نوفر ١ غرام من عنصر الفسفور، Feet Phpspho-soda 6.12 ميلي ليتر و Neutra-Phos300 ميلي ليتر. تعطى

هذه المستحضرات عادة بمقدار يوفر ١-٣ غرامات من الفسفور يومياً بجرعات مقسومة، ويجب الحرص الشديد على تركيز الكالسيوم المصلي وتركيزالفسفور المصلي كي نتجنب فرط كالسيوم الدم والتكلس المنتبذ.

ما المقصود بنقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X ؟

يتميز نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X الذي كان يدعى سابقاً الرخد المقاوم للفيتامين د بالهزال الفسفاتي الكلوي، ونقص فسفات الدم ونقص إنتاج $1.25(OH)_2D$ المتناسب مع درجة نقص فسفات الدم، التجليات السريرية متقلبة، ولكن غالباً مايتجلى عند الأطفال مع الرخد الفلوريدي، وهو اضطراب سائد يصيب الذكور بأوخم مما يصيب الإناث، ثمة متلازمة شبيهة ولكنها متميزة وراثياً وهي رخد نقص فسفات الدم بالصبغي الجسدي السائد (ADHR) وهي أقل شيوعاً وتصيب الإناث كما الذكور بالمدى نفسه، وربما تتجلى في وقت متأخر من الحياة أي من العقد الثاني إلى العقد الرابع.

ما سبب الهزال الفسفاتي الكلوي في نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X؟

تشير الدراساتُ الحيوانية إلى أن سبب الهزال الفسفاتي الكلوي في نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X هو خلطي أكثر من كونه عيباً بنيوياً في ناقلة الفسفات نفسها.

يدعى الهرمون المفترض الذي لم يستعرف حتى الآن بالفسفاتونين ويفترض أن يكون مسؤولاً عن كل من نقص عود امتصاص الفسفات من الأنبوب الكلوي الداني ومايتلوه من نقص فسفات الدم مع صلة بإنتاج ٢٥ ، ١ (OH2D).

ما الجينة المسؤولة عن نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X؟

إن الجينة المسؤولة عن نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X قد استعرفت حديثاً، وتُدعى PHEX (بالأصل PEX) أي الجينة المنظمة للفسفات مع تنادادات الببتيداز الداخلية المتوضعة على الصبغي X.

وكما يتضمن هذا الاسم الملتبس فإن دور الجينة PHEX في النقل الكلوي

للفسفات ليس واضحاً، والنظرية السائدة هي أن الجينة PHEX تنظم نشاط الفسفاتونين من خلال آليات غير محددة حتى الآن ولكن قد تكون مكتنفة في عملية حالّة للبروتين، وتوحي البينات الحديثة أن الخلل في نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X قد لاينحصر في الأنبوب الكلوي الداني ولكن ربما يصيب وظيفة بانيات العظم بالإضافة إلى الخلية التي يعبر فيها PHEX، ينبغي أن يزداد فهمنا لهذا المرض سريعاً بوساطة التنسيل أي الاستنساخ الحديث للجينة PHEX.

ما طرق معالجة نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X؟

تتطلب معالجة نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X عموماً توليفة من الفسفات (١-٤ غرام يومياً مقسمة على جرعات) مجموعة مع الكالسيتريول (١-٣ ميكروغرام/ يوم) بقدر ما يحتمل.

إن الفيتامين د أقل فعالية من الكالسيتريول وينبغي ألا يطول استعماله لهذه الحالات.

تلتئم الآفات الرخدية بالمعالجة الملائمة وتزداد سرعة النمو.

ما الاختلاطات الشائعة الناجمة عن معالجة نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X؟

إن الاختلاطات الشائعة لهذه المعالجة هي تطور فرط الدريقية الذي ربما يصبح مستقلاً ويتطلب استئصال الدريقات، ربما تؤدي المعالجة بالفسفات والكالسيتريول إلى التكلس المنتبذ أيضاً بما في ذلك الكلاس الكلوي ولذا يحتاج هؤلاء المرضى للمتابعة عن كثب.

الأورام التي تسبب تلين العظام ...هل تعرفها؟

ما الأورام التي تليِّن العظام؟

إن مشاركة تلين العظم ونقص فسفات الدم مع الأورام الأولية من منشأ اللحمة المتوسطة كانت قد ميزت طوال نصف قرن، ويبقى السبب مع ذلك غير أكيد، إن استئصال الأورام التي غالباً ماتكون صغيرة وصعبة الاكتشاف يشفي من هذا المرض؛ مع أن هذه المتلازمة تتصاحب مع الأورام المتورطة من اللحمة المتوسطة (ميزانشيمية) وتتضمن الأورام الليفية ووأورام بانيات العظم وأورام أخرى تتضمن سرطانات الثدي والبروستات والرئة وورم النقي العديد وابيضاض الدم باللمفاويات المزمن.

ما الأعراض والعلامات في تلين العظم الناجم عن الورم؟

يتجلى المرضُ عموماً بالألم العظمي والضعف العضلي وتلين العظم، ربما تحدث الأعراض لعدة سنوات قبل إجراء التشخيص، كما يتميَّز هذا المرض بالهزال الفسفاتي الكلوي وبنقص فسفات الدم وبالمستويات السوية من الكالسيوم و$25\text{-}(OH)D$، وبالمستويات المنخفضة غير الملائمة من $1.25(OH)_2D$. ولذا فهو يشابه نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X أو رخد نقص فسفات الدم بالصبغي الجسدي السائد (ADHR).

كيف تسبب الأورام تلين العظم؟

تحتوي الخلاصات الورمية مادة لم تميز حتى الآن وهي التي تثبط نقل الفسفات الكلوي وإنتاج $1.25(OH)_2D$، مما يوحي أن مادة مشابهة للفسفاتونين هي المكتنفة، ومثلما هو عليه الحال في نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X فإن فهمنا لهذا المرض سيتعزز بوضوح عندما يستعرف الفسفاتونين تماماً.

وأما أحسن معالجة فهي استئصال الورم ولكنه غير ممكن دوماً ولذلك فإن الفسفات والكالسيتريول هما دعامتا العلاج، وينبغي أن تعاير الجرعات لدى المرضى بحسب تحملهم كما في نقص فسفات الدم المرتبط بالصبغي X.

متلازمة دو توني دوبري فانكوني ...هل سمعت بها؟

ما المقصودُ من متلازمة دو توني - دوبري - فانكوني ونقص فسفات الدم الموروث والرخد مع فرط كالسيوم البول؟

تتضمن متلازمةُ دو توني - دوبري - فانكوني مجموعةً من الاضطرابات المتغايرة المنشأ التي تصيب النبيب الداني مما يؤدي إلى البيلة الفسفاتية والبيلة السكرية وبيلة الكاربونات الثنائية والحماض الكلوي النبيبي القاصي، وليس من الضروري أن تتجلى جميع الملامح لإجراء التشخيص، إن الضرر الثانوي في النبيب الكلوي الداني لأسباب موروثة أو بيئية هو السبب المستبطن.

هل توجد أنماط مختلفة من متلازمة دو توني - دوبري - فانكوني؟

يمكن تقسيم هذه المتلازمة إلى نمطين يعتمدان على أي من مستقلبات الفيتامين د يكون شاذاً أيضاً، في النمط الأول الأشيع ينقص إنتاج $1.25(OH)_2D$ بما يناسب درجة نقص فسفات الدم، أما في النمط الثاني من المرض فيرتفع إنتاج $1.25(OH)_2D$ بما يلائم الاستجابة لنقص فسفات الدم وهذا يؤدي إلى فرط كالسيوم البول.

يسهم النمطُ الثاني من متلازمة فانكوني في الملامح الرئيسية للرخد الموروث الناقص كالسيوم البول مع فرط كالسيوم البول، وهو اضطراب نادر من طراز وراثي غير أكيد في الانتقال الذي يكون متغاير المنشأ في التجلي السريري لكن يبدأ في الطفولة عند الأفراد المصابين على نحو وخيم، وذلك بالألم العظمي والتشوهات في الهيكل العظمي.

ما الأعراض والعلامات في متلازمة دو توني - دوبري - فانكوني؟

تتميز المتلازمةُ بالهزال الفسفاتي الكلوي ونقص فسفات الدم وفرط كالسيوم البول والكالسيوم المصلي السوي وارتفاع مستويات $1.25(OH)_2D$ وربما يكون تلين العظم المتشارك بمتلازمات الهزال الفسفاتي الكلوي هذه نتيجة لنقص فسفات الدم مع مساهمة الحماض ونقص مستويات $1.25(OH)_2D$ في النمط الأول من المتلازمة.

ما طريقة المعالجة في متلازمة دو توني- دوبري - فانكوني؟

تتضمن المعالجةُ المثالية تصحيح الخلل المستبطن الذي ربما يستعرف وربما لا يستعرف ولا يقبل الإصلاح ، وبطريقة أخرى تتضمن المعالجة المكملات الفسفاتية في جميع الحالات وتصحيح الحماض وإعاضة $1.25(OH)_2D$ في النمط الأول من المتلازمة .

الكالسيوم والرخد وتلين العظم

ما دورُ عوز الكالسيوم في الرخد وتلين العظم؟

ربما يساهم عوز الكالسيوم في عيوب التمعدن التي تختلط بالآفة المعدية المعوية والاضطرابات النبيبية الدانية ، ولكنها أقل رسوخاً بكثير كسبب لتلين العظم من الفيتامين د أو عوز الفسفات ، وقد أُنجزت دراسات دقيقة عند الأطفال الذين يتلعون قوتاً منخفض الكالسيوم في أفريقيا ، وكانت هناك بينات سريرية وكيميائية حيوية وهيستولوجية عن تلين العظم .

ما الموجودات المخبرية في الرخد الناجم عن عوز الكالسيوم؟

كانت مستويات الفسفور المصلي ومستويات $25\text{-}(OH)D$ و $1.25(OH)_2D$ سوية ، وكان مستوى الفسفاتاز القلوية مرتفعاً وكانت مستويات الكالسيوم في البول منخفضة ، لما كان الامتصاص المعوي للكالسيوم ينقص مع العمر فإن المتطلبات اليومية من الكالسيوم تزداد من ٨٠٠ ميلي غراماً تقريباً عند البالغين الشباب إلى ١٤٠٠ ميلي غراماً عند المسنين .

هل توجد أسباب أخرى للرخد وتلين العظم غير القوت الفقير إلى الكالسيوم؟

يمكن ألا ينشأ عوز الكالسيوم فحسب بسبب المدخول القوتي غير الملائم ولكنه ينشأ أيضاً من الفقدان المفرط للكالسيوم في البول والغائط . ويوفر الإفراغ البولي للكالسيوم وسائل مفيدة لتعيين المستوى الملائم من إعاضة الكالسيوم الفموي ما عدا الحالات التي يؤدي فيها التسرب الكلوي للكالسيوم دوراً هاماً في سببيات عوز الكالسيوم (الأشكال الأكيدة من فرط كالسيوم البول المجهول السبب أو التالي لمعالجة

الأمراض الالتهابية بالقشرانيات السكرية).

ما طريقة معالجة الرخد وتلين العظم الناجم عن عوز الكالسيوم؟

تعد كاربونات الكالسيوم الثنائية الخيار العلاجي الأول لأنها أرخص كلفة وذات نسبة عالية من عنصر الكالسيوم.

اضطرابات المطرس العظمي

ما الاضطراباتُ الأولية في المطرس العظمي التي تسبب تلين العظم أو الرخد؟
PRIMARY DISORDERS OF THE BONE MATRIX

تؤدي العديدُ من الآفات إلى شذوذات التمعدن بسبب العيب الداخلي المنشأ في المطرس العظمي أو بانيات العظم المنتجة للمطرس، باستثناء تكون العظم الناقص، فهذا المرض يميل إلى الندرة، أما الأسباب الأخرى فهي نقص الفسفاتاز وتكون الألياف العظمية الناقص وتلين العظام المحورية ومثبطات التمعدن.

ما تعريف تكون العظم الناقص، وما علاجه؟

تكوُّن العظم الناقص هو اضطراب في النسيج الضام ينتقل بالوراثة وينجم عن شذوذات كمية وكيفية في النمط الأول من الكولاجين وهو الكولاجين الأغزر في العظم.

ينتقل هذا المرض نموذجياً بطراز صبغي جسدي سائد كما وصفت الوراثة بالصبغي الجسدي المتنحي.

التعبير السريري متقلب جداً، ويعتمد على موضع الطفرة ونمطها، مع أن التشوهات والكسور في الهيكل العظمي هي سمة مميزة لهذا المرض فإن بقية النسج غالباً ماتصاب ومنها الأسنان والجلد والأربطة.

إن الدراسات الروتينية الكيميائية الحيوية للعظم والاستقلاب المعدني هي سوية

عموماً، وغالباً ما ترتفع مع ذلك الفسفاتاز القلوية في المصل ويزداد الطرح البولي للهيدروكسي برولين والكالسيوم.

يظهر الفحص الهيستولوجي للعظم تشوشاً غزيراً وضآلة في تمعدن المطرس العظمي ولكن مع معدل عال في التقلب العظمي عندما يظهر بوساطة التتراسيكلين الموسوم.

تعدُّ المعالجة داعمةً، وتتضمن جراحة تقويم العظم والتأهيل والمداخلات السنية الملائمة.

ما سبب نقص الفسفاتاز، وما سماته المخبرية والنسجية والشعاعية، وما طريقة العلاج؟

ينتقل نقص الفسفاتاز عبر صبغي جسدي سائد أو متنح. واستعرفت لدى بعض العائلات الطفرة في جينة الفسفاتاز القلوية.

ويسبب تغيراً هاماً في مجال التعبير السريري الذي يمتد من الأشكال الوخيمة للرخد عند الأطفال إلى أهبة الكسور عند البالغين.

إن السمات الكيمائية الحيوية المميزة هي :

- انخفاض المستويات المصلية والنسجية للفسفاتاز القلوية (الكبد -العظم -الكلية ولكن ليس الأمعاء والمشيمة).
- زيادة المستويات البولية من الفسفوإيثانولامين.
- ربما تكون المستويات المصلية للكالسيوم والفسفور مرتفعة.
- والعديد من المرضى يعتريهم فرط كالسيوم البول،
- وعادة ماتكون مستويات مستقلبات الفيتامين د وهرمون الدريقة (PTH) سوية.
- يظهر الفحص الشعاعي قلة العظم وكثرة حدوث الكسور وكلاس الغضاريف.

- يظهر نموذج الخزعة العظمية تلين العظم .
- وليس من الواضح لماذا يتنامى الرخد أو تلين العظم لدى هؤلاء المرضى .

تشطر الفسفاتاز القلوية البيروفسفات وهو مثبط لتمعدن العظم ولذا فإن المرضى الذين تعوزهم الفسفاتاز القلوية ربما يعجزون عن حلمهة هذا المثبط ولذلك يتنامى خلل التمعدن .

لا توجد معالجة طبية وطيدة ، أما استعمال الفيتامين د أو مستقلباته فربما يعزز الزيادة السابقة في ارتفاع الكالسيوم والفسفور في المصل ويجب ألا يستعمل .

ما تعريف تكون الألياف العظمية الناقص، وما علاجه؟

تكون الألياف العظمية الناقص هو اضطراب نادر مؤلم يصيب الأشخاص في أوسط العمر بما يبدو أنه طراز فرادي .

يزداد نشاط الفسفاتاز القلوية في المصل .

يعتري العظام – شعاعياً – مظهر مرقش لابلوري كثيف ، وتشويش في ترتيب الكولاجين مع نقص في الانكسار المزدوج بطريقة هيستولوجية عندما تشاهد بالمجهر ذي الضوء المستقطب ، يؤخر تشويش الكولاجين في المطرس التمعدن العظمي السوي بصفة الافتراض ، ولا توجد معالجة نوعية .

ما تعريف تلين العظام المحورية، وما العلاج؟

هو مرض نادر يكتنف الهيكل العظمي المحوري فحسب ، وغالباً ما يصيب النساء المسنات أو في أوسط العمر ، معظم الحالات فرادية ، وهو غير مؤلم بصفة واضحة ، ربما تزداد فعالية الفسفاتاز القلوية ، ولكن مستويات الكالسيوم والفسفور ومستقلبات الفيتامين د تكون سوية ، يبدي العظم زيادة عظمانية ونقصاً في تضمين التتراسيكلين ، سبب اضطراب التمعدن غير أكيد ، ولا توجد معالجة طبية فعالة وطيدة .

الحثل العظمي الكلوي المنشأ ...

ما علاقته بالألمنيوم؟

كيف تسبب الكلية الحثل العظمي؟

إن استقلاب $25\text{-}(OH)D$ إلى $1.25(OH)_2D$ وإلى $24.25(OH)_2D$ محكم التنظيم في الكليتين، وتتسبب الآفة الكلوية بنقص المستويات الجائلة لكل من هذين المستقلبين، يهبط امتصاص الكالسيوم المعوي بسبب نقص مستويات $1.25(OH)_2D$ ، ويبدو أن الارتشاف العظمي يصبح أقل حساسية لهرمون الدريقة (PTH) وهو السبب الذي يؤدي إلى نقص كالسيوم الدم.

ما علاقة الفسفات بالحثل العظمي الكلوي المنشأ؟

ينقص إفراغ الفسفات بسبب المرض الكلوي مما يتسبب بفرط فسفات الدم الذي يضخم هبوط الكالسيوم المصلي الذي يجمع مع المستويات المنخفضة من $1.25(OH)_2D$ وهو أحد مثبطات إفراز هرمون الدريقة مما يتسبب بفرط الدريقية، التأثير الصافي لعوز $1.25(OH)_2D$ و $24.25(OH)_2D$ وزيد هرمون الدريقة على العظم هو معقد، ربما يعتري المرضى التهاب العظم الليفي (مما يعكس هرمون الدريقة المفرط) وتلين العظم (مما يعكس نقصان مستقلبات الفيتامين د) أو بتوليفة منهما معاً.

ما الصلة بين الحثل العظمي الكلوي المنشأ والديال الكلوي (الكلية الصناعية)؟

أحد الأشكال الضعيفة للحثل العظمي الكلوي المنشأ موجود لدى نسبة ضئيلة من مرضى الديال الدموي بصفة خاصة الذين يحدث لديهم تلين العظام فحسب.

يزداد عند بعض هؤلاء المرضى محتوى الألمنيوم في عظامهم وخصوصاً في مناطق حدوث التمعدن (جبهة التكلس) ويبدو أن ذلك يثبط التمعدن، بقية المرضى ليس لديهم

زيد في الألمنيوم ولكن لديهم تقلب عظمي منخفض، هؤلاء المرضى هم على وجه التخصيص ميالون إلى تطوير متلازمات الألم العظمي والكسور والضعف العضلي.

ما الملامح السريرية للحثل العظمي الكلوي المنشأ؟

معظم مرضى الحثل العظمي الكلوي المنشأ مصابون بالتهاب العظم الليفي وحده أو بالتوليف مع تلين العظم، ومالم يكن هؤلاء المرضى جيدي التضبيط سينخفض مستوى الكالسيوم لديهم وترتفع عندهم المستويات المصلية للفسفور والفسفاتاز القلوية وهرمون الدريقة (PTH).

ويطوِّر قليل من المرضى فرط الدريقية الثانوي الوخيم الذي يزداد فيه مستوى هرمون الدريقة بطريقة مثيرة، ويبقى مرتفعاً حتى بعد رجوع المستوى الكلسي للسواء.

يميل هؤلاء المرضى إلى تطوير فرط كالسيوم الدم بوساطة جرعات الإعاضة المألوفة للكالسيوم (تعزى احياناً إلى فرط الدريقية الثالثي).

يتجلى رتل صغير آخر من مرضى الحثل العظمي الكلوي المنشأ بالمستويات السوية نسبياً من هرمون الدريقة والفسفاتاز القلوية، غالباً ماتكون مستويات الكالسيوم المصلية لديهم مرتفعة بعد المعالجة بجرعات صغيرة من الكالسيتريول، هؤلاء المرضى مصابون بتلين العظم الصرف بالخزعة، ويعانون عموماً من التسمم بالألمنيوم.

ما طرق المعالجة في الحثل العظمي الكلوي المنشأ؟

يستجيب مرض الحثل العظمي الكلوي المنشأ بصفة عامة للكالسيتريول (٠,٥-١ ميكرو غرام يومياً) أو الديهيدرو تاكيستيرول (٠,٢٥-٠,٥) ومكملات الكالسيوم (١-٣ غرامات يومياً) وتقييد الفسفات، وفيما يتعلق بالتسمم بالألمنيوم فإن كاربونات الكالسيوم تستعمل بوجه عام كأول عامل لحصار الامتصاص المعوي للفسفات ويحتفظ بهيدروكسيد الألمنيوم للحالات التي لا تكون فيها كاربونات الكالسيوم فعالة في صيانة المستويات السوية للفسفور المصلي.

ما المرمى العلاجي في الحثل العظمي الكلوي المنشأ؟

المرمى هو أن ننجز المستويات المصلية السوية للكالسيوم والفسفور وهرمون الدريقة والفسفاتاز القلوية وأن نحافظ على ذلك، ويعالج هذا النظام التهاب العظم الليفي بفعالية أكثر من تلين العظم، المرضى المصابون بالتسمم الناجم عن الألمنيوم حساسون جداً له وقلّما يستجيبون للكالسيتريول والكالسيوم مع بداية سريعة لفرط كالسيوم الدم والتحسن القليل في مرضهم العظمي.

وربما يستجيب هؤلاء المرضى لمعالجة الخلب (CHELATION) بالديزفيروكسامين، وهو دواء يستعمل أيضاً في خلب الحديد، يخلق فرط الدريقية الثانوي الوخيم مشكلة في التدبير، وهؤلاء المرضى ميالون إلى تطوير فرط كالسيوم الدم بوساطة مكملات الكالسيوم، الجرعات الوريدية من الكالسيتريول التي تتلو الديال الدموي ربما تكون مفضلة لتثبيط إفراز هرمون الدريقة (PTH) مع أثر أقل في رفع كالسيوم المصل.

وثمة العديد من مضاهئات الكالسيتريول التي لها أثر أقل في ارتفاع كالسيوم المصل من الكالسيتريول نفسه وقد رخص باستعمالها لتدبير هؤلاء المرضى بوجه عام أو بالتجارب السريرية كمركبات محاكية للكالسيوم تثبط إفراز هرمون الدريقة بوساطة تفعيل مستقبلة الكالسيوم في الغدة الدريقية.

الأدوية التي تثبط التمعدن العظمي ... هل تستعملها؟

ما الأدوية التي تصنف كمثبطات للتمعدن العظمي؟

يعرف العديد من الأدوية التي تسبب تلين العظم أو الرخد بوساطة تثبيط التمعدن مع أن الآليات التي تحدث بوساطتها ليست مفهومة تماماً.

الألمنيوم

يوجد المرض العظمي المحدث بالألمنيوم لدى مرضى الديال الدموي في الفشل الكلوي المزمن في المقام الأول، ولدى المرضى المعالجين بالتغذية الكاملة بالحقن (TPN)، لقد انخفض وقوع وانتشار هذا المرض بوضوح مع التعرف على اختلاطات بدالة إزالة الأيونات من الماء في الديال ومع انخفاض استعمال مضادات الحموضة التي تحتوي الألمنيوم واستعمال الحموض الأمينية أكثر من المحلمهات الكازئينية (التي تحتوي مقادير كبيرة من الألمنيوم)، ومع ذلك مازالت هذه المشكلة موجودة كما وصفت تحت عنوان الحثل العظمي الكلوي المنشأ، المرض العظمي هو تلين العظم، ويمكن أن يكون وخيماً ومؤلماً ويترسب الألمنيوم على جبهة التمعدن ويبدو كمثبط لعملية التمعدن. المعالجة المختارة هي نزع الألمنيوم بالمعالجة الخالبة بوساطة الديزفيروكسامين.

الإيتيدرونات

يمتلك هذا الجيل الأول من الفسفونات الثنائية تأثيراً جانبياً غير مقبول وهو قابلية تثبيط تمعدن العظم بالجرعات الأعلى من ٥-١٠ ميلي غرام/ كيلوغرام/ يوم، وهذا التأثير الجانبي غير موجود في الجرعات الفعالة سريرياً في الفسفونات الأحدث.

الفلوريد

الفلورايد منبه فعول لتشكل العظم إذا ما أعطي بجرعات عالية مع جرعات غير وافية من مكملات الكالسيوم، يكون العظم المشكل بالنتيجة هزيل التمعدن. ومازالت الآليات المستبطنة لآثار الفلوريد على وظيفة بانيات العظم غير واضحة.

الفصل السابع

داء بادجيت في العظم

هل يصيب سكان الشمال أم الجنوب؟

ما تعريف داء بادجيت؟

داء بادجيت (التهاب العظم المشوه) هو اضطراب بؤري في إعادة صوغ العظم يؤدي إلىتسارع كبير في معدل التقلب العظمي وتمزيق البنيان السوي للعظم ويؤدي أحياناً إلى تشوه عياني في العظم، لايعبرالاضطراب البؤري تماماً عن مرض العظم الاستقلابي.

ما معدلات انتشار داء بادجيت عالمياً؟

داء بادجيت ذو انتشار عال في شمالي أوروبة وخصوصاً في انجلترة وألمانية إذ يصيب المرض أكثر من ٤٪ من الناس فوق الأربعين من العمر وهو شائع أيضاً في الولايات المتحدة الأمريكية ولكنه غير مألوف في أفريقية وآسية.

ما السببيات في داء بادجيت؟

اعتقد طويلاً أن داء بادجيت ربما ينشأ عن عدوى فيروسية مزمنة بطيئة في العظم بسبب بدايته البطيئة وبما يكتنفه من ترقط في الهيكل العظمي.

ولقد استعرف اشتمال الأجسام التي تشبه اشتمال الفيروسة المخاطانية في بانيات العظم البادجيتية، واستعرف وجود الحمض الريبي النووي المَنْزوع الأوكسيجين لفيروسات الحصبة التي اكتشفت حديثاً بالتنسيل الجزيئي، ومع ذلك يجب بذل المزيد

من الجهد للبرهان على السببية العدوائية Infectious لداء بـادجيت بسـبب أن أكـثر مـن ٢٠٪ من المصابين هم أقرباء مـن الدرجة الأولى كما تبين فـي بعض الدراسات .

ما الوصف الباثولوجي لداء بادجيت؟

يتميز هـذا الاضطـراب علـى المستوى المجهـري بزيـادة خلويـة ووعائيـة في العظـم متوافقة مع نشاطه الاستقلابي العالي ، تكـون ناقضـات العظـم أحيانـاً ضخمـة وغريبـة ولها أكثر من مئة نواة في كل خلية . لما كـانت ناقضـات العظـم البادجيتية تستهل دورة إعادة صوغ العظم بطراز مشوش فإن النتيجـة النهائيـة لإعـادة صـوغ العظـم هـي طـراز العظم الصفاحي المزيق Mosaic .

ويمكن أن يحدث داء بادجيت وغـيره مـن حـالات التقلـب العظمـي العـالي أيضـاً عظماً محبوكاً سرعان ما يضحى به بطريقة مشوشة وبلا تشكيل بنياني صفاحي .

ما المكونات الإمراضية Pathogenesis التـي تحدث داء بادجيت؟

يرجح أن يكون الارتشاف العظمي الناقض للعظم الشاذ هـو الحـدث الممهـد لـداء بادجيت ، ليس فقط من ناقضات العظم الشاذة جداً من الناحيـة الهيسـتولوجية والميالـة للسلوك الجامح ولكن يلاحظ في بعض أشكال المرض طور ارتشـافي مبكـر يحـدث فيـه انحلالٌ نقيٌ Pure في العظم من غير استجابةٍ لبانيات العظم ، إضافة إلى أن داء بادجيت يستجيب بطريقة مثيرة للأدوية التي تثبط الارتشاف الناقض للعظم .

غالباً ما يزداد معدلُ ارتشاف العظـم بـأكثر مـن ١٠-٢٠ ضعفـاً ، وينعكـس ذلـك على الدلائل الكيميائية البيولوجية لارتشاف العظم .

ما الدلائل الكيميائية البيولوجية لارتشاف العظم؟

تتضمن هذه الدلائل الإفراغ البولي للمستقلبات الكولاجينيـة مثـل الهيدروكسي برولين وبيبتيدات البيريدينولين المرتبطة - المتصالبة مع الكولاجين .

تستجيب بانيات العظم لتشكيل العظم الجديد على امتداد الهيكل العظمي بكامله

بما يلائم هذا التحدي، مع أن التباينات الموضعية في إعادة صوغ العظم ربما تتسبب بمناطق ذات مظهر شعاعي لانحلال العظم أو العظم الجديد الكثيف، ثمة علاقة خطية بين الواصمات الكيميائية البيولوجية للارتشاف العظمي (ومثال ذلك الهيدروكسي برولين البولي) والواصمات الكيميائية البيولوجية للتشكيل العظمي (ومثال ذلك الفسفاتاز القلوية). ولما كان هذا التقارن الوثيق يحتفظ به في داء بادجيت على الرغم من الزيادة الهائلة في معدلات التقلب العظمي فإن الاستتباب المجموعي المعدني عادة مايكون غير مشوش.

ما الأعراض والعلامات في داء بادجيت؟

ربما يصيب داء بادجيت أي عظم ولكن أشيع المقرات هي العجز والعمود الفقري (٥٠٪ من المرضى) والفخذ ٤٦٪، والجمجمة ٢٨٪، والحوض ٢٢٪.

أما الملامح السريرية لداء بادجيت فهي الألم والكسور والتشوهات، ومظاهر الاختلاطات الاستقلابية والعصبية والروماتيزمية للمرض.

ثلثا المرضى على الأقل بلا أعراض، ولذا فإن داء بادجيت غالباً مايكتشف بطريقة عارضة كموجود شعاعي أو خلال تقصي مستوى الفسفاتاز القلوية المرتفع، وأما تضخم الجمجمة والتحدب الجبهي والصمم ربما تكون واضحةً بالفحص الجسدي.

إن اشتمال العظام الطويلة - الوزن والمسند - في الطرفين السفليين غالباً مايتسبب بانحنائها، ينحني الفخذ والظنبوب نحو الأمام والوحشي، أما الشظية فلا تُصاب البتة بداء بادجيت.

وأما الحمامى الجلدية والحرارة بالإضافة إلى المضض العظمي فوق المناطق المصابة من الهيكل العظمي فربما تكون واضحة. مما يعكس زيادة الدفق الدموي خلال العظم البادجيتي.

إن موجودات الألم والحرارة والحمامى هي التي أفضت إلى تسميته بالتهاب العظم المشوه رغم أن داء بادجيت ليس اضطراباً التهابياً حقيقياً.

إن أشيع الكسور في داء بادجيت هي الكسور الهرسية الفقرية والكسور الصدعية غير التامة من خلال القشرة وعادة في السطوح المحدبة للظنبوب والفخذ، عادة ما يكون الالتئام سريعاً وتاماً عند حدوث الكسور في العظام المصابة وحتى في الكسور التامة إذ يبدو أن الزيادة في النشاط الاستقلابي في العظم البادجيتي في مصلحة التئام الكسر.

ما الموجودات المخبرية في داء بادجيت؟

غالباً مايزداد نشاط الفسفاتاز القلوية في المصل ويزداد إفراغ الهيدروكسي برولين في البول، وقد يزدادان أحياناً لدرجة عالية، وتزداد أيضاً مستويات واصمات التقلب العظمي الكيميائية البيولوجية الأحدث، ولكن لم يتضح أن تعينيها يقدم أي فائدة خاصة.

عادة ما يزداد تركيز الكالسين العظمي (Osteocalcin) في المصل بأقل من فعالية الفسفاتاز القلوية. تكون التراكيز المصلية للفسفور والكالسيوم سوية، ولو عانى المريض من الكسر وأصبح مثبتاً فربما يحدث فرط في كلس الدم والبول.

ما دراسات التصوير التي تسهم في تشخيص داء بادجيت؟

غالباً ماتكون المراحل المبكرة من داء بادجيت حالة للعظم، والأمثلة هي تآكل العظم الصدغي في الجمجمة، وتخلخل العظم المتحدد، والآفات البادجيتية في الأطراف التي تبدأ في الكراديس وترتحل إلى الأجدال (Shaft) كجبهة مرتشفة على هيئة الحرف V.

وبعد مرور سنوات أو عقود تتطور الصورة النموذجية المختلطة لداء بادجيت، ويثخن التربيق ويغلظ، وربما يتضخم العظم وينحني، وفي الحوض غالباً ما يثخن الخط الحرقفي العاني أو الحافة الحوضية.

وقد تتجلى الآفات البانية للعظم في الأجسام الفقرية في العمود الفقري على هيئة «إطار الصورة» أو الكثافة المزدادة المتجانسة، ربما تتجلى الفقرة العاجية المتشاركة بالفصال العظمي مع تضيق الحيز المفصلي.

وربما تتجلى الساركومة العظمية بالتخريب القشري أو بكتلة نسجية رخوة.

أما تفريسة العظم بالنوكليدات المشعة بوساطة الفسفونات الثنائية الموسومة بالتكنسيوم أو العوامل المعهودة الأخرى فهي إيجابية بصفة موحد ة في داء بادجيت الفعال وهي مفيدة لمسح الهيكل العظمي عندما تتواجد بؤرة شعاعية لداء بادجيت.

ما الاختلاطات التي تشاهد في داء بادجيت؟

قد تكون اختلاطات داء بادجيت عصبية أو روماتيزمية أو تنشؤية أو قلبية، وذلك كما يلي:

الاختلاطات الروماتيزمية:

- الفصال العظمي.
- النقرس.
- التهاب حوائط المفصل المولد للكلس.
- التهاب المفصل الروماتويدي.

الاختلاطات العصبية:

- التفلطح القاعدي.
- الخلل الوظيفي القحفي العصبي (وخاصة الصمم).
- الانضغاط الجذري وانضغاط الحبل النخاعي.
- انفخاخ العصب المحيطي (متلازمتا نفق الرسغ والرصغ).

الاختلاطات الاستقلابية:

- فرط كالسيوم الدم - فرط كالسيوم البول بالتثبيت.
- التحصي البولي.

الاختلاطات التنشؤية:

- الساركومة العظمية .
- ورم الخلية العملاقة .

ما الاختلاطات العصبية لداء بادجيت؟

يشمل الاختطارُ الدماغَ والحبل النخاعي والأعصاب المحيطية جميعها .

يحدث الصمم الحسي العصبي لدى أكثر من ٥٠٪ من المرضى الذين اكتنفت جماجمهم . ويمكن أن يحدث أيضاً انضغاط مختلف الأعصاب القحفية عند قاعدة الجمجمة .

يمكن أن ينتج داء بادجيت تفلطح القاعدة والانطباع القاعدي لجذع الدماغ مع أعراض انضغاط جذع الدماغ أو موه الرأس الانسدادي أو القصور الفقري القاعدي .

التضيق الفقري شائع في داء بادجيت الفقري ، وربما ينتشر خلفياً عندما يحدث الانخماص ، ولكن التضيقَ الفقري يستجيب جيداً للمعالجة الطبية لهذا المرض ، وتتضمن متلازمات انفخاخ العصب المحيطي متلازمتي النفق الرسغي والرصغي .

ما الاختلاطاتُ الروماتيزمية في داء بادجيت؟

الفصالُ العظمي شائع في داء بادجيت ، ربما تكون موجودات غير مرتبطة بالمرضى المسنين المصابين بهذا الاضطراب ، وربما تنشأ مباشرة عن التشوهات البادجيتية وآثارها في تمزق المفاصل واهترائها ، يتجلى التهاب المفصل بلغز محير للطبيب السريري عندما يحاول تفريج الألم ، وقد يصعب تعيين مصدر الألم أكان العظم البادجيتي أم المفصل القريب .

إن مشاركة التهاب العظم المشوه والنقرس كانت الملحوظة الأولى من قبل جيمس بادجيت نفسه وفرط حمض يوريك الدم عديم الأعراض هو شائع أيضاً .

ما الاختلاطات التنشؤية في داء بادجيت؟

أخطرُ اختلاط لداء بادجيت هو نماء ساركومة العظم. وينشأ الورمُ من العظم البادجيتي، وبصفة نموذجية لدى أفراد ذوي اكتناف متعدد العظام، وربما يتجلّى بتورُّم في النسج الرخوة، ويزداد الألمُ، وسرعان ما تزداد الفسفاتاز القلوية.

وتحدث الساركومة العظمية والساركومة الغضروفية وأورام الخلايا العملاقة في داء بادجيت، والوقوع المشترك لها حوالي ١٪. ولما كانت الساركومة العظمية - من ناحية أخرى - غير شائعة لدى المسنين، فإن ٣٠٪ على الأقل من المرضى المسنين المصابين بالساركومة العظمية هم مصابون بداء بادجيت المستبطن أيضاً.

ما الاختلاطاتُ القلبية في داء بادجيت؟

نادراً ما يحدث فشل القلب الاحتقاني العالي النتاج وينجم عن الزيادة الملحوظة في الدفق الدموي نحو العظم وغالباً لدى المرضى الذين اكتنف أكثرمن ٥٠٪ من هيكلهم العظمي.

ما طرقُ المعالجة المختلفة المتبعة في داء بادجيت؟

إن المريض المعروف بإصابته بداء بادجيت والمصاب بالألم العظمي الذي لايستجيب للعوامل المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية يستحق أن يجرب معالجة نوعية، وكما ذكر أعلاه ليس من السهل تمييز الألم العظمي البادجيتي عن الألم الناشئ من الفصال العظمي.

أما الاستطبابات الأخرى لمعالجة داء بادجيت فهي مثار جدل، إذ تؤيد معالجة متلازمات الانضغاط العصبية، وفي التحضير للجراحة، وللوقاية من التشوهات.

وغالباً ما تستجيب النقائص العصبية للمعالجة الطبية ومن المبرر أن تجرب معالجتها.

وإن المعالجة التمهيدية لمدة شهرين أو ثلاثة قبل جراحة تقويم العظام قد تقي من النَّزْف وفرط كالسيوم الدم بعد الجراحة إلا أنه يحدث عادة التئام مقبول للعظم بلا معالجة طبية،

يعالج داء بادجيت أحياناً على أمل توقيف عملية التشوه (ومثال ذلك تقوس الأطراف وما ينشأ عن الفصال العظمي)، ولكن ليس من المؤكد ما المعالجة الطبية التي ستنجز هذه الغاية أو ما الذي سيوقف ترقي الصمم لدى مريض ذي جمجمة مكتنفة.

تُستعمل ثلاثةُ أصناف من المعالجات في داء بادجيت هي :

- الكالسيتونين.
- الفوسفونات الثنائية.
- البليكاميسين.

وجميعها من مثبطات الارتشاف العظمي الناقض للعظم.

ما طريقة استعمال الكالسيتونين السلموني في داء بادجيت؟

يعطى الكالسيتونين السلموني بجرعات بدئية من ٥٠-١٠٠ وحدة دولية يومياً حتى تتحسن الأعراض يمكن للعديد من المرضى بعدئذ أن يحافظوا على جرعة من ٥٠ وحدة ثلاثة مرات أسبوعياً.

يصبح تحسن الألم واضحاً خلال ٢-٦ أسابيع، وبالمعدل المتوسط ستهبط الفسفاتاز القلوية والهيدروكسي برولين البولية إلى النصف خلال ٣-٦ أشهر مع تلكؤ طور الصعود قليلاً خلف الهيدروكسي برولين، ستساند استجابة العديد من المرضى للمعالجة لفترة تمتد عدة سنوات، وغالباً ما تكبت المتثابتات الكيميائية البيولوجية لمدة سنة أو نصف سنة بعد إيقاف المعالجة، أكثر من ٢٠٪ من المرضى المتلقين للعلاج المزمن بالكالسيتونين سيطورون المقاومة للكالسيتونين التي قد تتواسطها الأضداد. والمعالجة بالكالسيتونين البشري لها فعالية متشابهة لدى هؤلاء المرضى. وأما بخاخ الكالسيتونين السلموني فما أتيح استعماله والمعلومات عن فعاليته في داء بادجيت محدودة.

ما طريقةُ استعمال الفسفونات الثنائية في داء بادجيت؟

الإيتيدرونات الصودية من الفوسفونات الثنائية وهي متاحة منذ زمن طويل

لمعالجة داء بادجيت وقد اتضحت فائدتها في تجارب سريرية ذات شواهد، وتعطى بجرعة ٥ ميلي غرام/ كيلوغرام/ يومياً لمدة ٦ أشهر وحوالي ٦٠٪ من المرضى قد يظهرون استجابة كيميائية بيولوجية، مع أن بعض المرضى قد يعانون من تفاقم الألم العظمي أو الآفات العظمية الانحلالية. والإيتيدرونات قد تضعف التمعدن العظمي وخاصة بالجرعات العالية.

هل توجد أنواع أخرى من الفسفونات الثنائية لمعالجة داء بادجيت؟

تتاح الآن ثلاثةُ أنواع جديدة من الفوسفونات الثنائية لمعالجة داء بادجيت، ويبدو أن مزاياها أفضل من الإيتيدرونات في كل من مصطلحي الفاعلية العلاجية ونقص اختطار التمعدن العظمي الضعيف.

تعطى الأليندرونات بجرعة ٤٠ ميلي غراماً يومياً لمدة ٦ أشهر. وبالمعدل المتوسط يكبت نشاط الفسفاتاز القلوية بحوالي ٨٠٪ في مثل هذه المعالجة، وغالباً ماتطول الهدأة الكيميائية البيولوجية لما بعد إيقاف الدواء بأكثر من سنة. والتأثيرُ الجانبي الرئيسي هو الاضطرابات المعدية المعوية الهامة التي تتطلب قطع العلاج لدى حوالي ٦٪ من المرضى.

ولقد رخص دواءان فمويان من الفسفونات الثنائية فعالان في معالجة داء بادجيت هما: التيلودرونات الذي يعطى بجرعة ٤٠٠ ميلي غراماً يومياً لمدة سنة أو نصف سنة، والريزيدرونات الذي يعطى بجرعة ٣٠ ميلي غراماً يومياً لمدة شهرين لبعض المرضى وخاصة أولئك المصابين بعدم التحمل المعدي المعوي للفسفونات الثنائية الفموية.

ومن الأفضل أحياناً أن نعطي في الوقت المناسب الباميدرونات وريدياً وهو من الفسفونات الثنائية الأمينية ذات الصلة الوثيقة بالأليندرونات، وقد استعمل لهذه الغاية مع أنه رخص للاستعمال في الولايات المتحدة الأمريكية لمعالجة فرط كالسيوم الدم فحسب.

وينتج إعطاء الباميدرونات تسريباً وريدياً بجرعة ٦٠ ميلي غراماً من مرة إلى أربع مرات معدلاً عالياً في الهدأة واستجابة متحملة، وأمَّا التأثير الجانبي الرئيسي الملحوظ في

الإعطاء الوريدي فيكون في الطور الحاد من الاستجابة ويتضمن الحمى والألم العضلي اللذين يحدثان لدى حوالي ٢٠٪ من المرضى ، وقد يمكثان لعدة أسابيع بعد الجرعة .

ما طريقة استعمال البليكاميسين في معالجة داء بادجيت؟

البليكاميسين هو مضادٌ حيوي سام للخلايا والذي يستعمل "كملاذ أخير" في داء بادجيت غير المستجيب للعوامل الأقل سمية ، ولم يتبق للمعالجة بالبليكاميسين إلا بضعة استطبابات مع حلول الفسفونات الثنائية الجديدة .

الفصل الثامن

هل تعرف بنيانَ العظم وكيف تعاد صياغته؟

BONE ANATOMY& REMODELING

ما وظائف العظم عند الإنسان؟

يمتلك العظم ثلاث وظائف رئيسة هي :

توفير الدعامة الصلبة لأطراف الجسم وأجوافه التي تحتوي أعضاءً حياتية ، إذ ربما تكون الوضعية المنتصبة متعذرة في الحالات المرضية التي يكون العظم فيها واهناً أو معيباً مما يعرض وظائف الأعضاء الحياتية للخطر ، ومثال ذلك الخلل الوظيفي القلبي الرئوي الذي يحدث لدى مرضى الحداب الوخيم (KYOPHOSIS) الناجم عن الانخماص الفقري .

تعدُّ العظامُ حاسمةً في التحرك بحيث توفر العتلة لمقرات مرتكزات العضلات ، وتصبح هذه العتلة معيبة في التشوه العظمي وتتنامى عيوب المشية .

توفر العظام مستودعاً كبيراً للأيونات ، مثل الكالسيوم والفسفور والمغنيزيوم والصوديوم وهي حرجة من أجل الحياة ، ويمكنها أن تستنفر عندما تفشل البيئةُ الخارجية بتوفيرها .

ما الذي يتصف به بنيان العظم؟

العظمُ ليس صلباً فحسب ، أو يقاوم القوى التي قد تكسر المواد القصيمة بالعادة ، ولكنه ذو خفة كافية للحركة أيضاً بوساطة التقلصات العضلية .

يتركَّب العظم القشري من طبقات مكدسة كثيفة من الكولاجين المتمعدن، ويوفر الصلابة وهي المكون الرئيسي للعظام الأنبوبية.

وأما العظم التربيقي - (Trabecular) الإسفنجي - فهو اسفنجي المظهر ويوفر القوة والمرانة، ويكون القسم الرئيس للهيكل العظمي المحوري.

تؤدي الاضطرابات التي يكون فيها العظم القشري معيباً أو هزيلاً إلى كسور العظام الطويلة، بينما تؤدي الاضطرابات التي يكون فيها العظم التربيقي معيباً أو هزيلاً إلى كسور الفقرات بدرجة متميزة و قد تحدث كسور العظام الطويلة أيضاً بسبب فقدان التعزيز السوي للعظم التربيقي.

تؤلف المعادنُ ثلثي وزن العظم ويؤلف الثلث الباقي الماء والنمط الكولاجيني الأول.

وتعد المكونات العضوية الصغيرة هامة مثل الجليكانات البروتينية، والشحوم، والبروتينات الحمضية التي تحتوي حمض جامّا كاربوكسي غلوتاميك، والبونتين العظمي، وعوامل النمو، ولكن وظائف هذه المكونات مفهومة بدرجة قليلة.

بماذا يتصف معدن العظم؟

يتجلى معدنُ العظم بشكلين:

يتألف الشكل الرئيس من بلورات الهيدروكسي آباتيت المتفاوتة النضج.

ويتألف الباقي من الكالسيوم الفسفاتي اللابلوري الذي يقلل من طراز انفراج الأشعة السينية المترابطة؛ ونسبة الكالسيوم إلى الفسفات أقل مما في هيدروكسي أباتيت النقي ويحدث في مناطق التشكيل العظمي النشيطة ويتجلى بكميات كبيرة في العظم الفتي.

ما الخلايا التي يتألف منها العظم؟

يتكون العظمُ من ثلاثة أنماط من الخلايا هي بانية العظم والخلية العظمية وناقضة العظم.

بماذا تتصف بانيات العظم؟

بانية العظم هي الخلية الرئيسية المشكلة للعظم. وتنشأ من تجميعة طلائع خلايا اللحمة المتوسطة (Mesenchymal) في نقي العظم، التي تتطلب عندما تتمايز رتلاً من الخصائص تتضمن مستقبلات الفيتامين د وهرمون الدريقة (PTH)، وسطح تعبير الفسفاتاز القلوية وتعبير جينات بروتينات المطرس العظمي - النمط ١ الكولاجيني والكالسين العظمي ...وغير ذلك. تتجه بانيات العظم المتمايزة نحو سطح العظم حيث تبطن مناطق التشكل العظمي الجديد. وتضع المطرس العظمي (العظماني) بصفيحات منظمة وتنقص تمعدنها.

وتترسب بللورات الهيدروكسي أباتيت - بعملية التمعدن - في طبقات الكولاجين لإنتاج العظم الصفيحي، يتطلب التمعدن إمداداً ملائماً من الكالسيوم والفسفات من السائل خارج الخلايا، بالإضافة إلى أنزيمات الفسفاتاز القلوية التي تفرز بمقادير كبيرة من بانيات العظم النشيطة. مصير بانيات العظم الهرمة غير محدد بدقة، وربما يحل الدمار ببعضها، أو تصبح خلايا غير فعالة مبطنة لسطوح العظم التربيقي وبعضها يدفن في العظم القشري كخلايا عظمية.

بماذا تتصف الخلايا العظمية؟

إن بانيات العظم التي تقع في شرك القشر العظمي أثناء عملية إعادة الصوغ تصبح خلايا عظمية. وينقص نشاط التخليق البروتيني بدرجة واضحة، وتنمي الخلايا استطالات عديدة تمتد خلال جوبات النسيج العظمي لتواصل مع الشعريات المغذية بوساطة استطالات الخلايا العظمية الأخرى ضمن وحدة العظم (العظمون) وأيضاً بوساطة استطالات بانيات العظم السطحية. إن الأهمية الفيزيولوجية للخلايا العظمية مثار جدل ولكن يعتقد أنها تعمل كمخلى[1] خلوي مما يسمح بالإزفاء (Translocation) من مناطق العظم البعيدة إلى السطوح.

---

(١) مخلى: (Syncytium) أي كتلة من الجبلة العديدة النوى.

بماذا تتصف ناقضات العظم؟

ناقضة العظم هي خلية عملاقة متعددة النوى متخصصة بارتشاف العظم. وناقضات العظم هي الخلايا المتمايزة الانتهائية التي تنشأ باستمرار من الطلائع المكونة للدم من سلالة الوحيدات ولا تنقسم. إن النضج التدريجي لطلائع ناقضات العظم يكتسب سعة في إنتاج الأنزيمات النوعية لناقضات العظم التي تنصهر أخيراً لإنتاج الخلية المتعددة النوى الناضجة. وكل ذلك بوساطة العملية التي تتطلب عوامل النمو المكونة للدم مثل العامل المنبه لبلعمة المستعمرة (MCSF) ويدعى أيضاً (CSF-1) ويتسارع بالسيتوكينازات من أمثال الأنترلوكين 6-وبوساطة الهرمونات الموجهة للكالسيوم المجموعية أي هرمون الدريقة (PTH) والفيتامين د.

تحط ناقضةُ العظم المتحركة على سطح العظم كي تمتص العظم وتسد المنطقة وتشكل طوقاً سريع الالتصاق، وتعزل منطقة سطح العظم.

وتطور ناقضة العظم فوق السطح وبأسلوب متقن البنيةَ الغشائية الهيولية المغمدة التي تدعى الحافة المجعدة والحافة المجعدة عضيات مميزة، ولكنها تعمل بصفة أساسية كاليحلول الضخم الذي يذوب المعدن العظمي بوساطة ما يفرز من الحمض ضمن السطح العظمي المعزول وتحلل في وقت واحد معاً المطرس العظمي بوساطة إفراز أنزيم البروتيناز المجيّف (CATHEPTIC PROTEASE)، وتمتلك الببتيدات الكولاجينية الناتجة بنية بيريدينولينية يمكن قياسها في البول كمعدل للارتشاف العظمي.

ويمكن تضبيط الارتشاف العظمي بطريقتين إما بوساطة تنظيم تشكل ناقضات العظم لتغيير أعدادها أو بوساطة تنظيم نشاط ناقضات العظم الناضجة.

ما المستقبلات التي تمتلكها الخلايا الناقضة للعظم؟

تمتلك ناقضاتُ العظم الناضجة مستقبلات للكالسيتونين، ولكن يبدو أنها لا تمتلك مستقبلات للفيتامين د أو هرمون الدريقة (PTH).

ما المقصود بإعادة صوغ العظم BONE REMODELING؟

إعادة صوغ العظم هي عملية من التحلل والتجدد المستمر طوال العمر، تتواصل عملية إعادة صوغ العظم بسرعة شديدة أثناء الطفولة والمراهقة وتنغمر كمياً بالحدوث المصاحب لصوغ العظم والنمو الطولي، ما إن تتأسس كتلة عظمية ناتئة حتى يتلوها إعادة الصوغ كآلية شائعة تعدّل الكتلة العظمية مادام المرء حياً.

كيف تنفذ عمليات صوغ العظم؟

ينفَّذ كل حدث من إعادة الصوغ بوساطة "وحدات إعادة صوغ العظم "الإفرادية (BMUs) في سطح العظم على امتداد الهيكل العظمي.

تتربص حوالي ٩٠٪ من هذه السطوح الهاجعة بطريقة طبيعية وتغطى بطبقة رقيقة من الخلايا المبطنة.

تهاجر الخلايا الطليعة من نقي العظم إلى المواضع النوعية على سطح العظم بما يتبع الإشارات الفيزيائية والكيميائية حيث تندمج ضمن الخلايا المتعددة النواة المرتشفة للعظم - ناقضات العظم - التي تحفر كهفاً ضمن العظم.

يعاد صوغ العظم القشري من باطنه بوساطة قطع المخاريط، تحفر زمر من ناقضات العظم أنفاقاً خلال العظم المكتنز. ويتبعها بانيات العظم المتبقية التي تبطن الأنفاق بإسطوانات العظم الجديد التي تضيق الأنفاق تدريجياً حتى يصبح ماتبقى بمثابة قنوات هافرس البالغة الصغر بوساطة تلك الخلايا المتخلفة وراءها كخلايا عظمية كامنة.

تدعى مضمومة العظم الجديد المتشكل بوساطة هذا القطع المخروط العظموني.

يُحْدِثُ الارتشاف التربيقي على عكس ذلك مناطق مخرَّمة (Scalloped) على سطح العظم تدعى جوبات Howship، بعد ٢-٣ أشهر من البداية يبلغ طور الارتشاف التمام بما أحدثه من كهف يقيس ٦٠ ميكروناً من العمق. والتي تترافق بدخول طلائع بانيات العظم المكونة للعظم من السدى النقوي نحو قاعدة كهف الارتشاف.

تطور هذه الخلايا النمط الظاهري لبانيات العظم الذي يعبر عن الخصائص البروتينة العظمية النوعية مثل الفسفاتاز القلوية والبونتين العظمي والكالسين العظمي، وتبدأ باستبدال العظم المرتشف بمطرس العظم الجديد المحكم، يبدأ التمعدن حالما يبلغ التشكل العظماني الجديد ثخانة من حوالي ٢٠ ميكرومتر.

كم تستغرق إعادة صوغ العظم في البدن؟

يستغرق إكمال الدورة السوية لإعادة صوغ العظم التام قرابة ستة شهور.

كيف تتواصل ناقضات العظم وبانيات العظم لتنجز التقارن الذي يضمن التوازن العظمي؟

يبدو أن الإشارات الهامة هي موضعية وليست مجموعية، ومع أنه لم يتحقق الفهم التام لهذه العمليات لكن ثمة دليل يوحي أن بروتينين مشتقين من بانيات العظم يؤلفان جهازاً تنظيمياً للتقلب العظمي إذ إن عامل تمايز ناقضات العظم (ODF) ينبه مباشرة إنتاج ناقضات العظم، بينما يرتبط البروتوجيرين العظمي (OSTEOPROTEGERIN) وهو بروتين ذواب مع عامل تمايز ناقضات العظم وبذلك يثبط قدرته في التفاعل مع مستقبلات عامل تمايز ناقضات العظم المرتبطة بناقضات العظم.

وفقاً للنظرات الحالية لهذه العملية فعندما تأمر الإشارات المحيطية بانيات العظم بزيادة إعادة صوغ العظم، يُفْرَزُ عامل تمايز ناقضات العظم ويرتبط إلى مستقبلة بانية العظم الطبيعية الخاصة به وبذلك يبدأ تكاثر ناقضات العظم الجديدة.

عندما تؤيد الظروف خفض معدل إعادة صوغ العظم، يخف إنتاج عامل تمايز ناقضات العظم ويفرزعامل تمايز ناقضات العظم (OPG) ويتنافس مع مستقبلة عامل تمايز ناقضات العظم كمستقبلة "شَرَك أو طعم"، مما يؤدي إلى التخفيف المنتظم لإنتاج ناقضات العظم.

ما الهرمونات التي تتدخل في إعادة صوغ العظم؟

لا تتطلب إعادة صوغ العظم على الإطلاق هرمونات مجموعية إلا بما يحافظ

على الامتصاص المعوي للمعادن وبما يضمن الإمداد الملائم بالكالسيوم والفسفور، فعلى سبيل المثال يكون العظم سوياً لولا تقلبه المنخفض لدى المريض المصاب بقصور الدريقية.

ومع ذلك فإن الهرمونات المجموعية تستعمل التجميعة العظمية كمصدر للمعادن لتنظيم استتباب الكالسيوم خارج الخلايا.

وتضمن آليات التقارن عندما تفعل إعادة امتلاء العظم، وعلى سبيل المثال عندما ينشط ارتشاف العظم - بوساطة هرمون الدريقة (PTH) الذي يوفر الكالسيوم مما يصحح نقص كالسيوم الدم - سيزداد أيضاً تشكيل العظم، مما يفضي إلى إعادة امتلاء العظم الناقص.

إن إحدى آليات التقارن المرجحة يجب أن تعمل مع الغياب الظاهري لمستقبلات هرمون الدريقة (PTH) ومستقبلات الفيتامين د من ناقضات العظم، وهذا يعني أن الخلايا العظمية الأخرى التي تمتلك مستقبلات لهذه الهرمونات مثل بانيات العظم يجب أن تتلقى الإشارة الهرمونية وتمررها معها إلى ناقضات العظم، وهذا مما سيسمح للتشكل العظمي أن يتنشط بالتوازي مع الارتشاف العظمي.

ما التغيرات الحاصلة في مقدار الكتلة العظمية بعد إعادة صوغ العظم؟

إذا كانت استعاضة العظم المرتشف مكافئة لمقدار العظم الذي كان قد انتزع فلن تؤدي إعادة صوغ العظم إلى تغير صاف في الكتلة العظمية، ومع ذلك تدوم نقيصة عظمية زهيدة عند اكتمال كل دورة مما يعكس لا فعالية ديناميكا إعادة الصوغ.

وبناء على ذلك فإن تراكم نقائص إعادة الصوغ طوال العمر يستبطن ظاهرة موثقة جيداً لخسران العظم المرتبط بالعمر، وهي عملية سرعان ماتبدأ بعد توقف النمو، تمثل التبدلات في نشاط إعادة الصوغ السبيل النهائي الذي يصيب التوازن العظمي خلال منبهات متعددة الأشكال مثل قصور النظام الغذائي والهرمونات والأدوية. وربما يجلب تبدلٌ واحد في معدل إعادة صوغ العظم في كامل البدن اضطراباً

متميزاً فيما حوله من ديناميكات إعادة صوغ العظم .

ما المركبات التي تؤثر في وحدات إعادة صوغ العظم؟

غالباً ماتزيد تبدلات الوسط الهرموني من تنشيط وحدات إعادة الصوغ ، تتضمن الأمثلة فرط الدرقية وفرط الدريقية وفرط الفيتامين د .

ربما تضعف عوامل أخرى الكفاية الوظيفية البانية للعظم مثل الجرعات العالية من القشرانيات السكرية والإيتانول . بالإضافة إلى مختلف الاضطرابات مثل عوز الأستروجين الذي ربما يزيد السعة الراشفة الناقضة للعظم .

هناك نقيصة عابرة في العظم في أي وقت مفترض تدعى حيز إعادة الصوغ تمثل مقرات الارتشاف العظمي التي لم تمتلئ بعد .

سيزداد حيز إعادة الصوغ أو ينقص أيضاً استجابة لأي تنبيهات تبدل من معدل ولادة وحدات إعادة الصوغ الجديدة حتى تترسخ حالة ثابتة جديدة وفقاً لذلك ، وهذا الإحكام سيرى كنقص في الكتلة العظمية أو زيادتها .

الفصل التاسع

أنت تعرف الكالسيوم ...ولكن كيف يعمل في الجسم؟

ما الدور الذي يؤديه الكالسيوم داخل الخلايا؟

يؤدي أيون الكالسيوم دوراً حرجاً في الأحداث الفيزيولوجية الخلوية وخارج الخلوية عند الإنسان.

إن مستويات الكالسيوم خارج الخلايا عند البشر محكمة الانتظام ضمن مجال فيزيولوجي ضيق بما يتيح لها أن تنهض بالأعباء الوظيفية المتميزة في العديد من النسج وهي:

- تقارن الإثارة والتقلص في القلب وبقية العضلات.
- النقل المشبكي.
- الوظائف المختلفة في الجهاز العصبي.
- تكدس الصفيحات، والتخثر.
- إفراز الهرمونات والمنظِّمات الأخرى بوساطة الإيماس (EXOCYTOSIS)، والإيماس هو قذف الخلية لمحتوياتها.

ما الدور الذي يؤديه الكالسيوم خارج الخلايا؟

يستخدم الكالسيوم كمرسال ثانوي داخل الخلية في تنظيم انقسام الخلية والقلوصية العضلية والتحرك الخلوي والمقايضة الغشائية والإفراز، وإن مستوى الكالسيوم داخل الخلايا محكم التضبيط أيضاً، ومستوياته أقل بعشرة آلاف ضعف من الكالسيوم خارج الخلايا.

ما تركيز الكالسيوم المؤين في الجسم؟

إن تركيز الكالسيوم المؤين [Ca^{2+}] هو الذي ينظَّم بوساطة السائل خارج الخلـوي، وإن وسطي تراكيز الكالسيوم المؤين هو ١,٢٥ ± ٠,٠٧ ميلي مول / ليتر، ومـع ذلـك يتجلى حوالي ٥٠٪ فقط مـن الكالسيوم الإجمالي بـالمصل والسـوائل الأخرى خـارج الخلايا بالشكل المؤين، ويرتبط الباقي بالألبومين (حوالي ٤٠٪) أو يتعقّد مع الأيونـات مثل الفسفات والسيترات (حوالي ١٠٪).

هل يوجد في الجسم أجزاء خاملة من الكالسيوم؟

إن أجزاء الكالسيوم المصلي المعقدة أو المرتبطة بالبروتين هي خاملة استقلابياً ولاتنظـم من قبل الهرمونـات، يؤدي [Ca^{2+}] دوراً منظماً فقـط. وهـذا الجزء هـو نفسـه الـذي ينظَّـم بوساطة الهرمونات الموجهة للكالسيوم أي هرمون الدريقة (PTH) والفيتامين د.

ومع ذلك تستطيع الزيادة الكبيرة في التركيز المصلي للسيترات والفسفات بوسـاطة فعلها الكتلـي أن تزيـد الأجـزاء المعقـدة مـن الكالسـيوم بدرجـة واضحـة، ومثـال ذلـك يستطيع نقل الدم الكتلي الجسيم الذي يستخدم فيه السـيترات كمضـاد تخثر أن ينقـص [Ca^{2+}] بمـا يكفـي لحـدوث التكـزز، وبالإضافـة إلـى أن الكالسـيوم والفسـفات يـدوران بتراكيز تغلق التشبع.

ما يمكـن أن يلاحـظ حـول اسـتقلاب الكالسـيوم هـو أن [Ca^{2+}] في السـائل خـارج الخلايـا الـذي يتجلـى بـأجزاء بالغـة الصغـر مـن الكالسـيوم البدنـي الإجمـالي يسـتطيع الانتظام بدقة على الرغم من التدفـق السـريع للكالسيوم عبر السـائل خـارج الخلايـا، والذي يأخذ موضـعاً خلال مساق استقلاب الكالسيوم.

ما الأضرار الناجمة عن زيادة الكالسيوم والفسفات في الجسم؟

ربما يؤدي الارتفاعُ الكبير في التركيز المصلي لكل من الكالسـيوم أوالفسـفات إلـى ترسب الأملاح الكلسية الفسفاتية في النسج، وهذا مصدر للمشاكل السـريرية الكبرى

لدى مرضى فرط كالسيوم الدم الوخيم (مثل الأورام الخبيثة) وعند أولئك المصابين بفرط فسفات الدم الوخيم (مثل الفشل الكلوي أو انحلال الربيدات).

ما كمية الكالسيوم بأنواعه المختلفة في البدن وكم يمر منه عبر الكليتين يومياً؟

يعادل الكالسيوم الإجمالي خارج الخلايا حوالي ١ ٪ من الكالسيوم الإجمالي في البدن لأن العظم يحتجز معظم ما تبقى.

ويرشح ١٠٠٠٠ ميلي غرام يومياً من الكالسيوم إلى الكبيبات من حيز السائل خارج الخلايا الذي يتألف من حوالي ٩٠٠ ميلي غرام من الكالسيوم.

كمايضاف ٥٠٠ ميلي غرام يومياً إلى التجميعة المقلقلة في العظم.

ويضاف إلى حيز السائل خارج الخلايا حوالي ٢٠٠ ميلي غرام تمتص من القوت.

ويعاد امتصاص ٩٨٠٠ ميلي غراماً من النبيب الكلوي و٥٠٠ ميلي غراماً من قبل العظم.

هل توجد صعوبات أمام أجهزة الإنسان كي تقوم بمهمات التنظيم الدقيق للكالسيوم خارج الخلايا؟

إن التحدي الذي يواجه جهاز استتباب الكالسيوم هو ما يلي :

المحافظة على المستوى المستقر من [Ca^{2+}] في السائل خارج الخلايا.

تزويد الخلايا والعظام بكميات ملائمة من الكالسيوم بطريقة متزامنة.

التعويض لمدة قصيرة عن الإفراغ الكلوي وغيره على أساس متواصل بالنسبة للتبدلات اليومية في مدخول الكالسيوم والاستقلاب العظمي والوظيفة الكلوية.

وهذا بالغ الصعوبة، إما لأن هذه المهمات الاستتبابية تتطلب هرمونين هما هرمون الدريقة (PTH) والفيتامين د، أو لأن إفراز كل هرمون له حساسية شديدة للتبدلات الضئيلة في الكالسيوم المصلي، أو لأن كل هرمون قادر على تنظيم تبادل الكالسيوم عبر جميع الوجيهات الثلاثة للسائل خارج الخلايا أي الأحشاء والعظم والنبيب الكلوي.

هل توجد صعوبات أمام أجهزة الإنسان للتنظيم الدقيق للكالسيوم داخل الخلايا؟

إن التحدي الذي يواجه توفير الكالسيوم الخلوي هو المحافظة على [Ca^{2+}] العصاري الخلوي أو [Ca^{2+}]ا من حوالي ۰,۱ مكرو مول/ ليتر، أي أقل مما يوجد خارج الخلايا بحوالي ۱۰۰۰۰ ضعفاً، مما يحقق التدفق السريع عبر الحيز داخل الخلايا كمتطلب للتنظيم مع المحافظة على مدروج واسع عبر الغشاء الخلوي.

يُحفَظ مدروجُ الكالسيوم عبر الغشاء الخلوي بوساطة مضخات الكالسيوم المعتمدة على ثلاثي فسفات الأدينوزين (ATP) وعلى مبادل Na^{+}- Ca^{2+} يمكن أن يدخل الكالسيوم إلى الخلية عبر عدة نماذج من القنوات الكلسية، بعضها يشغل الفولتاج أو يشغل المستقبلة، مما يحقق الجريان السريع استجابة لزوال الاستقطاب أو تنبيه المستقبلة.

كيف تحافظ الخلايا على مخزونها من الكالسيوم؟

تحفظ الخلية مخزونات كبيرة من الكالسيوم أيضاً في تجميعات المتقدرات والصغرورات (الميكروزمات).

قد ينطلق الكالسيوم من المخزونات الصغرورية سريعاً بإشارات خلوية مثل إينوزيتول -۱، ٤، ٥ ثلاثي الفسفات (IP3).

تتجلى آليات إعادة القبط أيضاً ولذلك سرعان ما ينتهي الكالسيوم العصاري الخلوي العابر بوساطة عود الكالسيوم لتجميعات التخزين أو ضخه عبر الغشاء البلازمي.

الفصل العاشر

الغدد الدريقية ... هل هي أصغر الغدد الصم؟
PARATHYROID HORMONE

ما الغدد الدريقية وماذا تفرز؟

يفرز هرمون الدريقة (PTH) بوساطة أربع غدد متوضعة بجوار الغدة الدرقية في العنق.

يبلغ وزن كل غدة ٤٠ ميلي غراماً بالمتوسط.

وغالباً ما توجد الغدتان العلويتان قرب المنظر الخلفي لمحفظة الغدة الدرقية، أما الغدتان السفليتان فتتوضعان على الأغلب بالقرب من الحافة الدرقية السفلية، ومع ذلك فثمة تفاوت في الموضع الدقيق لهذه الغدد، ويمتلك ١٢٪ -١٥٪ من الأشخاص الطبيعيين غدة دريقية خامسة.

ما الأصل الجنيني للغدد الدريقية؟

تنشأ الغددُ الدريقية من الجيبات الغلصمية الثالثة والرابعة. والغدتان السفليتان بالواقع هما اللتان تشتقان من الجيبات الغلصمية الثالثة، إذ تهاجر في البداية بطريق رأسي مقابل الزوج الآخر وتهاجر إلى مسافة أبعد بطريق ذنبي، وتتبع واحدة منها أحياناً غدة التوتة في المنصف العلوي. إن الحجم الصغير للدريقات وتقلبات مواضعها وعددها يجعل من الجراحة الدريقية مغامرة من مغامرات التحدي لجميع الجراحين ماعدا الجراح المتمرس في جراحة الغدد الدريقية.

ما التركيب المجهري والنسجي الخلوي للغدد الدريقية؟

تتركب الغدة الدريقية من خلايا ظهارية ومن دهن سدوي. الخلية الظهارية السائدة هي الخلية الرئيسة.

تتميز الخلية الرئيسة بهيولاها الصافية عن الخلية الحَمضَة وبأنها أكبر قليلاً وبالحبيبات اليوزينية الهيولية، يحوي كلٌ من النمطين الخَلويين هرمون الدريقة (PTH)، واختلافاتهما المنظمة الإفرازية غير معروفة.

كيف ينظم إفراز هرمون الدريقة في البدن؟

يجب أن يخضع هرمون الدريقة (PTH) للتضبيط المحكم بوساطة التركيز المصلي للكالسيوم كي ينفذ وظيفته في تنظيم تركيز الكالسيوم خارج الخلايا، ولذا فإن العلاقة الارتجاعية السلبية لهرمون الدريقة (PTH) مع [Ca^{2+}] في المصل هي صيغة أسية حادة مع القسم الحاد من المنحنى الذي يناظر تماماً المجال السوي للكالسيوم المصلي وهي على وجه الدقة علاقة تخلق كسباً كبيراً يضبط ويضمن المحافظة على تركيز الكالسيوم المصلي بوساطة هرمون الدريقة (PTH).

تعول الخلية الدريقية على حاسة الكالسيوم خارج الخلايا لتحسس تركيز [Ca^{2+}] خارج الخلايا ولتنظم بذلك إفراز هرمون الدريقة (PTH).

ما المقصود بحاسات الكالسيوم؟

هذه الحاسات الكلسية هي البروتين (120-KDAG)؛ إذ تمتلك مستقبلة الكالسيوم متوالية متناددة بالمقارنة مع المستقبلات الموجهة لاستقلاب الجلوتامات في الدماغ، ومع المستقبلة -ب لحمض ألفا أمينو بيوتيريك ومع فصيلة واسعة من المستقبلات الفيرمونية (pheromone) - والفيرمون هو مادة تفرز للخارج فيحدث شمها تفاعلاً في شخص آخر - يعتقد أن الميدان الواسع خارج الخلايا لمستقبلة الكالسيوم مكتنف بتَعَرُّف الأيون. ومن المحتمل أن يرتبط الكالسيوم في المقرات بوساطة هذا الميدان مباشرة.

وتمتلك مستقبلة الكالسيوم سبعة ميادين ممتدة متطوية الغشاء مثل بقية المستقبلات المرتبطة بالبروتين G، تُكتنف العرى داخل الخلايا التي تصل هذه الميادين مباشرة بوساطة البروتينات G المقترنة وربما Gq وGI.

ما الفائدة التي قدمها استعراف مستقبلة الكالسيوم؟

وفر استعراف مستقبلة الكالسيوم مباشرة تعليلاً جزيئياً للأشكال العائلية من فرط كالسيوم الدم أي فرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم وهو اضطراب في تحسس الكالسيوم بسبب طفرة في مستقبلة الكالسيوم الدريقية.

هل توجد مستقبلات للكالسيوم خارج الغدد الدريقية؟

إن مستقبلة الكالسيوم ليست فريدة في الغدد الدريقية إذ تتوزع هذه المستقبلة إلى حد بعيد في كل مكان من الكلية والدماغ ومختلف الأنسجة الأخرى بما في ذلك الجلد والأمعاء والمعدة والخلايا C وغير ذلك أيضاً.

ما وظائف حاسات الكالسيوم؟

تنظم هذه المستقبلةُ استجابات الأنسجة للكالسيوم، مثل الخلايا الدرقية C التي تفرز الكالسيتونين استجابة للكالسيوم العالي خارج الخلايا والكليون القاصي في الكلية حيث تنظم المستقبلة إفراغ الكالسيوم. وظيفة مستقبلات الكالسيوم هي مجرد بداية للتوجه.

كيف يتثبط إفراز هرمون الدريقة؟

إن الزيادة في [Ca^{2+}] الأيوني هي الإشارة الخلوية الأولية التي يقوم فيها الكالسيوم خارج الخلايا بتثبط إفراز هرمون الدريقة (PTH). تقترن مستقبلة الكالسيوم بطريقة مباشرة بوساطة Gq مع أنزيم الفوسفوليباز C الذي يحلمه فسفاتيديل إينوزيتول ٤، ٥- ثنائي الفسفات (PIP2) لتحرير المراسيل داخل الخلوية، أي إينوزيتول -١، ٤، ٥ ثلاثي الفسفات (IP3) وتحرير ثنائي أسيل جليسيرول. ويرتبط إينوزيتول -١، ٤، ٥ ثلاثي الفسفات (IP3) بالمستقبلة في الشبكة الهيولية الباطنية التي تطلق الكالسيوم من المخازن الغشائية. وإطلاق

الكالسيوم من المخازن يرفع [Ca^{2+}] الأيوني، وسرعان ما يتبع بجريان مؤازر من الكالسيوم خارج الخلايا عبر قنوات لإنتاج مستوى مؤازر من [Ca^{2+}] الأيوني.

هل تكفي زيادة مستوى الكالسيوم داخل الخلايا لتثبيط إفراز هرمون الدريقة؟

ربما تكفي زيادة الكالسيوم داخل الخلايا لتثبيط إطلاق هرمون الدريقة (PTH)، ولكن ليس واضحاً ما الأهم أهو إطلاق الكالسيوم من المخازن داخل الخلايا أم الجريان المؤازر للكالسيوم من ظاهر الخلية.

وأما المنتوج الآخر لفعل الفوسفوليباز C فهو ثنائي أسيل غليسيرول الشحمي، وهو منشط الكالسيوم وأنزيم البروتين كيناز الحساس للفوسفوليبيد أي البروتين كيناز C، إن آثار البروتين كيناز C على إطلاق هرمون الدريقة (PTH) من الغدة هي معقدة، تقترن مستقبلات الكالسيوم أيضاً بمثبطة أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP)، ربما يمثل ذلك التوليد دوراً على خلفية استجابة الخلايا الدريقية لمحيط المستويات المصلية.

ما تأثيرُ ارتفاع الكالسيوم خارج الخلايا على إفراز هرمون الدريقة؟

إن الأثر البدئي للكالسيوم المرتفع خارج الخلايا هو تثبيط إنجاز إفراز هرمون الدريقة (PTH) من حبيات التخزين في الغدة بحصار اندماج حبيبات التخزين مع الغشاء الخلوي وإطلاق محتوياتها.

إن تنبيه الإيماس (منبه تقارن الإفراز) في معظم الخلايا هو عملية تتطلب الكالسيوم والذي يتثبط بنفاد الكالسيوم. وأما الخلية الدريقية فهي بالضرورة مستثناة من هذا الدور، لأن هذه الخلية يجب أن تزيد إفراز هرمون الدريقة (PTH) حينما ينخفض مستوى الكالسيوم.

ما دور المغنزيوم في تنظيم إفراز هرمون الدريقة؟

يبدو أن المغنيزيوم داخل خلايا الغدد الدريقية يستخدم كمنبه لتقارن الإفراز وهذا ما يفعله الكالسيوم في الخلايا الأخرى، وإن نفاد مدخرات المغنيزيوم يمكن أن يشل

إفراز هرمون الدريقة (PTH) مما يؤدي إلى قصور الدريقية القابل للإصلاح .

ثمة العديد من مدرات الإفراز لهرمون الدريقة (PTH) بالإضافة إلى الكالسيوم ، إن فرط مغنيزيوم الدم يثبط إفراز هرمون الدريقة (PTH) ، إذ يلاحظ نقص في مستوى هرمون الدريقة (PTH) ، وأحياناً ينقص كالسيوم الدم خلال معالجة الخداج (المخاض المبتسر) بتسريب سلفات المغنيزيوم ، وبالعكس فإن نقص المغنيزيوم المعتدل يمكن أن ينبه إفراز هرمون الدريقة (PTH) ومع ذلك فإن النفاد الطويل للمغنيزيوم سيشله . والمغنيزيوم أقل مفعولاً مدراً للإفراز من الكالسيوم على أسس مولية .

هل توجد عوامل إضافية تساعد على إفراز هرمون الدريقة؟

إن الكاتيكولامينات التي تعمل خلال مستقبلات بيتا الأدرينية وخلال أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) تنبه أيضاً إفراز هرمون الدريقة (PTH) ، ولا يبدو أن لهذا الأثر أهمية سريرية ، يلاحظ فرط كالسيوم الدم أحياناً لدى المرضى المصابين بورم القواتم (pheochromocytoma) ، وعادة ما يكون له أساس آخر لإفراز البروتين المتصل بهرمون الدريقة $(PTH)_rp$ من الورم .

ما تأثير تبدلات الكالسيوم على تخليق هرمون الدريقة؟

إن التغيرات في الكالسيوم المصلي لا تنظم إفراز هرمون الدريقة (PTH) فحسب بل تنظم أيضاً تخليق هرمون الدريقة (PTH) على مستوى طليعة هرمون الدريقة (PTH) والحمض النووي الريبي المرسال (mRNA) والانتساخ الجيني ، يقدر أن حبيبات تخزين هرمون الدريقة (PTH) تكفي للمحافظة على معدلات عظمى من الإفراز لمدة ساعة ونصف على الأكثر ، ولذلك تتطلب زيادة التخليق اجتماع تحديات نقص الكالسيوم المؤازرة .

ما الصلة بين الفيتامين د وهرمونات الدريقة؟

ينظم انتساخ جينة هرمون الدريقة (PTH) أيضاً من قبل الفيتامين د فالمستويات العالية من ٢٥ , ١ -ثنائي هيدوكسي فيتامين د تثبط انتساخ جينة هرمون الدريقة

(PTH)، وهذه واحدة من الطرق العديدة التي تتضافر فيها الهرمونات الموجهة للكالسيوم لتنظيم استتباب الكالسيوم ولها مقتضيات علاجية. إذ يمكن أن تستعمل مضاهئات الفيتامين د للوقاية من فرط الدريقية الثانوي لدى مرضى الديال المصابين بالحثل العظمي الكلوي المنشأ.

مم يتركب الهرمون الدريقي وكيف يتخلق في البدن؟

هرمون الدريقة (PTH) هو بيبتيد ذو ٨٤ حمضاً أمينياً وزنه الجزيئي ٩٣٠٠، تتوضع جينته على الصبغي ١١. وترمز الجينة طليعة تدعى طليعة هرمون الدريقة (PTH) بوساطة امتداد من ٢٩ حمضاً أمينياً يضاف إلى المطراف الأميني لبيبتيد هرمون الدريقة (PTH) الناضج؛ ويتضمن هذا الامتداد متوالية إشارية من ٢٩ حمضاً أمينياً (المتوالية السليفة) وستة ثمالات لمتوالية طليعة الهرمون.

تؤدي المتوالية الإشارية لطليعة الهرمون وسليفة الهرمون الدريقي وظيفتها بدقة عندما تفعل في معظم الجزيئات البروتينية الإفرازية الأخرى مما يسمح بالتعرف على البيتيد بجسيم التعرف الإشاري الذي يرتبط بسلاسل البيبتيدات الوليدة عندما تنبثق عن الريبوسومات، ويقودها إلى الشبكة الهيولية الباطنية، حيث تقتحم خلال الغشاء إلى داخل اللمعة.

ما دورُ الشبكة الهيولية الباطنة وجهاز غولجي في عمليات تركيب هرمون الدريقة؟

تشطر البيبتيدازُ الإشاريةُ المتواليةَ الإشاريةَ عن طليعة سليفة هرمون الدريقة في لمعة الشبكة الهيولية الباطنية، لكي تترك طليعة هرمون الدريقة الذي يكون الشبكة الهيولية الباطنية وترحل إلى أجهزة غولجي، حيث تنشطر متوالية الطليعة عن هرمون الدريقة بوساطة أنزيم يدعى الفورين، بينما تتلاشى طليعة سليفة هرمون الدريقة بسرعة، طليعة هرمون الدريقة لها فسحة من العمر تبلغ خمسة عشر دقيقة.

عمليات طليعة هرمون الدريقة ذات مردود فعلي وطليعة هرمون الدريقة على خلاف طلائع الهرمونات الأخرى (طليعة الأنسولين مثلاً) غير مفرَزَة.

ويُعاد هرمون الدريقة عندما يغادر أجهزة غولجي مضموماً داخل حبيبات كثيفة إفرازية ذات نمط عصبي صماوي، حيث يدخر للإفراز المتوقع.

ما الطريقة التي يتبعها البدن لتصفية هرمون الدريقة واستقلابه؟

إن العمر النصف للهرمون المفرز من الغدة هو حوالي ٢-٤ دقائق، يصفى هرمون الدريقة السالم (١-٨٤) على الأغلب في الكبد والكليتين، وهناك ينشطر إلى الوضعيتن ٣٣-٣٤ و٣٦-٣٧ لإنتاج شدفة المطراف الأميني وشدفة المطراف الكاربوكسيلي.

إن شدفة المطراف الأميني غير قابلة للظهور في الدم؛ أما شدف المطراف الكاربوكسيلية فتفعل ذلك، تتصفى شدف المطراف الكاربوكسيلية في الدم بالترشيح من الكليتين وتتراكم في الفشل الكلوي المزمن.

ومع أن جميع الفعاليات المعهودة لهرمون الدريقة متضمنة في المطراف الأميني فإن شدف المطراف الكاربوكسيلية قد لا تكون خاملة استقلابياً، وثمة دليل حديث يوحي أن لها مستقبلاتها الخاصة؛ ومن الجائز أيضاً أن يظهر لها رتل بارز من الأفعال البيولوجية.

ما طرق مقايسة هرمون الدريقة؟

تستخدم المقايسات الحديثة لهرمون الدريقة السالم (١-٨٤) مقرين اثنين بطريقتين هما المقايسة المناعية الإشعاعية (IRMA) والمقايسة اللمعانية الكيميائية المناعية ويكون المجال السوي للهرمون الدريقي في كل منهما ١٠-٦٠ بيكوغرام / ميلي ليتر (١-٦ بيكومول / ليتر)، وذلك بوساطة استعمال أضداد تجاه المحددتين الاثنتين، واحدة بقرب المطراف الأميني للهرمون الدريقي والأخرى بقرب المطراف الكاربوكسيلي.

لماذا يقاس هرمون الدريقة بوساطة طريقتين من المقايسات؟

لقد صممت هاتان المقايستان لقياس الهرمون الدريقي السالم الفعال بيولوجياً

بصفة خاصة . ومن الناحية العملية فإن هذه المقايسة حساسة ونوعيـة ليس فقـط لتحـري زيادة مستويات هرمون الدريقة (PTH) في اضطرابات فرط الدريقية بل لتحري المستويات المكبوتة لهرمون الدريقة (PTH) لدى المرضى المصابين بفرط كالسيوم الدم اللادريقي .

إن مقدرة اكتشاف كبت هرمـون الدريقـة (PTH) تجعـل هـذه المقايسـات أداة قويـة للتشـخيص التفريقـي في فـرط كالسـيوم الـدم إذ لـو نشـأ فـرط كالسيوم الـدم في بعـض أشكال فرط الدريقية فسيرتفع المستوى المصلي لهرمـون الدريقـة (PTH) ، أمـا لـو كـان فرط كالسـيوم الـدم علـى قـاعدة لادريقيـة فسيكبت هرمـون الدريقـة (PTH) ، ولهـذا السبب حلت مقايستان في مقرين اثنـين لهرمـون الدريقـة (PTH) السـالم مكـان الطـرق القديمة بدرجة كبيرة . ويقيس العديد منها شدف المطراف الكاربوكسيلي الخاملة .

هل تكفي طريقة واحدة لمقايسة الهرمون الدريقي؟

قـد لا تتمكـن مقايسـاتُ شـدف المطـراف الكاربوكسيـلي مـن اكتشـاف كبـت هرمـون الدريقة (PTH) في الاضطرابات اللادريقية ، مما يحدث التباساً تشخيصياً حديراً بالاعتبار .

إضافة لذلك كثيراً مـا تـزداد مسـتويات شـدف المطـراف الكاربوكسيلي في الفشـل الكلوي ، لأن مقرها الرئيسي في التصفية هو الكلية .

ما التأثيرات البيولوجية لهرمون الدريقة؟

وظيفةُ هرمون الدريقـة هـي تنظيـم مسـتويات الكالسيوم المصليـة بوسـاطة الآثـار الموزعة على ثلاثة أهداف رئيسية وهي :

- العظم .
- المخاطية المعوية .
- الكليتان .

وأثـرُ هرمـون الدريقـة (PTH) علـى امتصـاص الكالسـيوم مـن الأمعـاء هـو غـير مباشر ، وينشأ عن زيادة الإنتاج الكلوي من المسـتقلب الفعـال معويـاً للفيتـامين د وهـو

١,٢٥ -ثنائي هيدروكسي فيتامين د.

يعمل هرمون الدريقة (PTH) بوساطة الآثار المندمجة في الكلية والأمعاء والعظم على زيادة تدفق الكالسيوم ضمن السائل خارج الخلايا ولذا يدافع ضد نقص كالسيوم الدم، ينشأ عن استئصال الغدد الدريقية نقص عميق في كالسيوم الدم ويحدث التكزز في النهاية فالوفاة.

ما تأثيرات هرمون الدريقة على الكلية؟

يمتلك هرمون الدريقة (PTH) تأثيرات مباشرة على عود الامتصاص النبيبي للكالسيوم والفسفات والبيكربونات ضمن الكلية، ومع أن معظم الكالسيوم يعاد امتصاصه من السائل النبيبي مع الصوديوم في النبيب الملفف الداني، فإن الرنانة الدقيقة (fine tuning) لإفراغ الكالسيوم تحدث في الكليون القاصي حيث يزيد هرمون الدريقة (PTH) عود امتصاص الكالسيوم بدرجة واضحة، وعلى الأغلب في النبيب الملفف.

مع أن الكالسيوم ينتقل بطريقة فعالة ضد المدروج الكيمياوي الكهربائي فإن الطبيعة الدقيقة لعملية نقل الكالسيوم التي تنظم بوساطة هرمون الدريقة (PTH) مازالت مثار جدل، ومع ذلك فمن وجهة النظر الفيزيولوجية فإن مقدرة الكلية المحدودة لتضييع الكالسيوم هي إحدى الوسائل الهامة التي يحمي بها هرمون الدريقة (PTH) مستوى الكالسيوم في المصل.

ما تأثيرات هرمون الدريقة على الفسفات؟

يثبط هرمون الدريقة (PTH) عود امتصاص الفسفات من النبيب الداني، إذ ينتقل الفسفات في هذا القطعة من الكليون (Nephron) عبر الغشاء القمي للخلية النبيبية (Tubule Cell) بوساطة الناقل المشترك النوعي للفسفات -الصوديوم؛ لدى اندفاق الفسفات الموجه بطاقة مدروج الصوديوم.

استعرف بروتين النقل بالتنسيل الجزيئي. ويشتبه في أن هرمون الدريقة (PTH)

يثبط عود امتصاص الفسفات – الصوديوم بوساطة إنقاص سرعة إقحام الناقلات من التجميعات الهيولية المنعزلة داخل الغشاء القمي. على أي حال فإن الأثر البولي الفسفاتي لهرمون الدريقة هو عميق.

ما طريقة حساب كمية الفسفات التي يعاد امتصاصها من النبيبات؟

إن أفضل طريقة لحساب الكميات التي يعاد امتصاصها من النبيبات بالنسبة للفسفات هي من تصفية الفسفات والكرياتينين، وذلك بالمعادلة التالية:

$$TRP = 1 - C_P/C_{CREAT}$$

[TRP] أي إعادة امتصاص الفسفات.

[C_{CREAT}] أي تصفية الكرياتينين.

[C_P] أي تصفية الفسفات.

يتراوح المجال السوي من ٨٠–٩٧٪، أو بوساطة حساب العتبة الكلوية للفسفات (TmP/GFR) من مخطط المعادلة المعياري، ولما كانت العتبة الكلوية للفسفات هي التي تعين مستوى الفسفور في المصل في المقام الأول، فإن الأثر البولي الفسفاتي لهرمون الدريقة يعكس صورة مستوى الفسفور في المصل، ومثال ذلك نقص الفسفات في الدم في فرط الدريقية.

وربما تتميز حالات فرط الدريقية أيضاً بضعف إعادة امتصاص الكاربونات الثنائية والحماض الاستقلابي المفرط كلوريد الدم –الخفيف، بسبب تثبيط نشاط مضاد حمال Na^+-H^+ بوساطة هرمون الدريقة (PTH).

ما تأثير هرمون الدريقة على الفسفات والكالسيوم معاً؟

مع أن أثر هرمون الدريقة (PTH) المخفض للكلس البولي يفهم بسهولة كجزء من الأفعال المتناغمة للهرمون لحماية مستوى الكالسيوم في المصل، فإن فائدة الأثر البولي الفسفاتي لهرمون الدريقة هي أقل وضوحاً، أحد الاعتبارات هو أن الأثر

البولي الفسفاتي يفضي لمنع زيادة الفسفات في المصل الذي قد ينشأ بطريقة أخرى عن الإطلاق الإجباري للفسفات مع الكالسيوم خلال الارتشاف العظمي، وقد يمتد ليوهن من زيادة استتباب الكالسيوم في المصل بوساطة تعقيد الكالسيوم في الدم، ومثال ذلك هو الخثل العظمي الكلوي المنشأ.

عندما تضعف تصفية الفسفات بالفشل الكلوي فإن أثر نقص الكلس في الدم على إطلاق الفسفات خلال إعادة صوغ العظم هو مساهم هام في تقدم فرط الدريقية الثانوي كجزء من عروة الارتجاع الإيجابي ويتنبه المزيد من الارتشاف العظمي والمزيد من الفسفات ينطلق، ويحدث المزيد من فرط الدريقية.

كيف يعمل الهرمون الدريقي؟

ثمة مستقبلتان ثديتان لهرمون الدريقة (PTH)، المستقبلة الأولى لاستعراف تميز هرمون الدريقة (PTH) والبروتين المتصل بهرمون الدريقة ولتصميم مستقبلة $(PTH)/(PTH)_rp$ أو المستقبلة (PTH-1).

تتنشط المستقبلة (PTH-2) بوساطة هرمون الدريقة (PTH) فقط. وتختلف هذه المستقبلات أيضاً في توزعها النسجي. مستقبلة هرمون الدريقة (PTH -1) في الكلية والعظم ذات (MW-٨٠٠٠٠) وعضو في طائفة(superfamily) مستقبلة البروتين G، ولها البنية الهندسية المعترف بها لمثل هذه المستقبلات، مع الميدان خارج الخلايا الأول الواسع، وسبعة ميادين متعاقبة ذات حيزغشائي، وذيل هيولي، قد يرتبط هرمون الدريقة (PTH) بالميدان خارج الخلايا الواسع للمستقبلة، ينشط الشكل الهرموني المرتبط للمستقبلة بعدئذ البروتينات G المشاركة بطريق المحددات المختلفة في العرى داخل الخلايا، ترتبط مستقبلات هرمون الدريقة (PTH) من بعيد بالمتوالية إلى معظم المستقبلات الأخرى المقترنة بالبروتين G، ولكنها ترتبط بدرجة أكثر إحكاماً بفصيلة (subfamily) صغيرة من المستقبلات الهرمونية البيتيدية التي تتضمن كذلك السكريتين والهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) والكالسيتونين وعديدات البيبتيد المعوية المنشأ الفعالة وعائياً (VIP).

هل يوجد تشابه في التركيب بين هرمون الدريقة والسكريتين والهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) والكالسيتونين وعديدات الببتيد المعوية المنشأ الفعالة وعائياً (VIP)؟

هرمون الدريقة (PTH) نفسه له بنية قريبة الشبه ببروتين شقيق، هوالبروتين المتصل بهرمون الدريقة ويشبه أيضاً بيبتيدات السكريتين وعديدات الببتيد المعوية المنشأ الفعالة وعائياً (VIP) والهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) والكالسيتونين، وكما نوهنا سابقاً فإن مستقبلات هذه الجينات المرتبطة هي نفسها أعضاء في عائلة خاصة.

ما الذي يميز هذه المركبات المتشابهة؟

تتميز هذه البيبتيدات الهرمونية بميدان المطراف الأميني الحلزوني -ألفا، ويعتقد أنها تكتنف مباشرة في تنشيط المستقبلة والميدان الحلزوني ألفا المجاور الذي يبدو أنه الميدان الأولي المرتبط بالمستقبلة.

وتلزم الثمالات ١-٦ لتفعيل المستقبلة في حالة هرمون الدريقة، إن المضاهئ المشذب من غير هذه الثمالات ومثال ذلك [7-34] (PTH) يمكن أن يربط المستقبلة، ولكن لا يمكن أن يفعل ذلك بدرجة كافية، ولذا يستخدم كمناهضة تنافسية لفعل هرمون الدريقة (PTH).

يتألف الميدان الأولي المرتبط بالمستقبلة من (18-34) (PTH) رغم أن الشكل السالم من هرمون الدريقة (PTH) هو بيبتيد من ٨٤ حمضاً أمينياً، ولايبدو أن لهرمون الدريقة (35-84)(PTH) أي دور هام في الارتباط بالمستقبلة العظمية الكلوية.

ومع ذلك ربما وجدت مستقبلة منفصلة لهرمون الدريقة (35-84) (PTH)، قد يتوسط المطراف الكاربوكسيلي لمستقبلة هرمون الدريقة (PTH) رتلاً جديداً تماماً لأفعال هرمون الدريقة PTH).

أما مستقبلة هرمون الدريقة (PTH -1) فترتبط بهرمون الدريقة (PTH) وبشقيقه

البروتين المتصل بهرمون الدريقة وبألفة متعادلة.

ما آلية عمل مستقبلات الهرمون الدريقي؟

إن التنشيط الفيزيولوجي للمستقبلة بوساطة ارتباطها بكل من هرمون الدريقة (PTH) والبروتين المتصل بهرمون الدريقة يحرض الناشط، وهي حالة ثلاثي فسفات الجوانوزين (GTP) المرتبطة بكل من المستقبلتين المتشاركتين البروتينيتين G.

تقرن G_S المستقبلة بمستفعلة (EFFECTOR) الأدينيل الحلقية وبذلك تولد أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) كمرسال خلوي ثانوي، تقرن Gq المستقبلة بجهاز مستفعلة منفصل أي الفوسفوليباز C وبذلك تزيد الكالسيوم الأيوني $[Ca^{+2}]_I$ وتنشط البروتين كيناز C مع أنه ليس من الواضح ما المرسال الخلوي المسؤول عن الآثار الخلوية المتعددة لهرمون الدريقة PTH، هل هو أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) أم الكالسيوم داخل الخلوي؟

ثمة دليل تجريبي من الطبيعة بأن أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) هو المرسال الثانوي داخل الخلايا في استتباب الكالسيوم والإفراغ الكلوي للفسفات. والتجربة هي قصور الدريقية الكاذب والتي تتسبب فيها طفرات تافهة في أليل واحد للوحيدة G_S ألفا للبروتين G المحفز نقص كالسيوم الدم وعدم استجابة الكلية لهرمون الدريقة (PTH) في إفراغ الفسفات.

ما دور الخلل الجيني لهذه المستقبلات؟

تنتج وراثةُ الشكل الفعال بنيوياً لهذه المستقبلات فرطاً مستمراً في كالسيوم الدم مدى الحياة كجزء من شكل وراثي نادر للقزامة القصيرة الأطراف تدعى نمط جانسن لخلل التنسج الغضروفي الكردوسي(Metaphsial Chondrodysplssia)، وثمة طفرات غير فعالة زيجوتية متماثل الألائل (Homozgous) لجينة مستقبلة هرمون الدريقة (PTH-1) مسؤولة عن خلل التنسج الغضروفي الخلقي لبلومستراند وهو متلازمة نمائية مميتة.

ما دور البروتين المتصل بهرمون الدريقة (PTH$_r$P)؟

إن البروتين المتصل بهرمون الدريقة عندما يفرز بغزارة من الأورام الخبيثة ينتج فرطاً وخيماً في كالسيوم الدم بوساطة تنشيط المستقبلة (PTH)/(PTH)$_r$P-1 ، ومع ذلك فإن الدور الفيزيولوجي للبروتين المتصل بهرمون الدريقة مختلف تماماً عن دور هرمون الدريقة (PTH) ، ينتج البروتين المتصل بهرمون الدريقة في العديد من النسج لدى البالغ والجنين ، نحن نعرف الآن أن البروتين المتصل بهرمون الدريقة لازم للنماء السوي كمنظم للتكاثر والتمعدن في الخلايا الغضروفية وكمنظم للعبور المشيمي للكالسيوم ، استناداً إلى تجارب جينة وإفراط التعبير للبروتين المتصل بهرمون الدريقة في النسج الإفرادية . ويبدو أن البروتين المتصل بهرمون الدريقة ينظم في الحياة ما بعد الولادة التآثرات في الظهارة – اللحمة المتوسطة التي تكون حدية في تطور غدة الثدي والجلد وجريب الشعرة ، ينفذ البروتين المتصل بهرمون الدريقة أفعالاً خارج الموضع وبالأحرى أفعالاً مجموعية في معظم الحالات الفيزيولوجية .

الفصل الحادي عشر

الكالسيتونين... الهرمون الذي يبحث عن وظيفة!

ما تركيب الكالسيتونين؟

الكالسيتونين هو ببتيد مؤلف من ٣٢ حمضاً أمينياً.

ما وظيفة الكالسيتونين؟

وظيفته الرئيسة تثبيط الارتشاف العظمي الذي تتوسطه ناقضات العظم.

ما الغدة التي تفرزه؟

يفرز الكالسيتونين من الخلايا C المجاورة للجريب في الغدة الدرقية، ويشتق بصفة تطورية من الأجسام الخيشومية القصائية (ultimobranchial body) التي تندمج مع الدرقية الجنينية لتوزع الخلايا C في كل مكان من الغدة، تشكل الخلايا C حوالي ٠,١٪ من كتلة الغدة الدرقية.

ما الذي يسيطر على إفراز الكالسيتونين؟

يخضع إفراز الكالسيتونين لمراقبة [Ca^{2+}] المصلي، تستعمل الخلية C مستقبلة الكالسيوم نفسها مثل الخلية الدريقية لتحسس التغيرات في تركيز الكالسيوم المحيط، ولكن الخلية C تزيد إفراز الكالسيتونين استجابة لفرط الكالسيوم في الدم وتمنع إفراز الهرمون في أثناء نقص كالسيوم الدم.

مم تتركب جينة الكالسيتونين؟

تتركب جينة الكالسيتونين من ستة إيكسونات ومن خلال تضفير أيكسون خياري ترمِّز منتوجين بيبتيدين مختلفين تماماً ويولّد التضفير السائد الكالسيتونين الناضج الذي يُتَضمَّن في طليعة مؤلفة من ١٤١ حمضاً أمينياً في الخلية الدرقية C، ينتج بيبتيد يدعى البيبتيد المتصل بجينة الكالسيتونين (CGRP) من طليعة مؤلفة من ١٢٨ حمضاً أمينياً في الأنسجة الأخرى وخاصة في عصبونات الجهاز العصبي المركزي.

ما المقصود بالبيبتيد المتصل بجينة الكالسيتونين؟

البيبتيد المتصل بجينة الكالسيتونين (CGRP) هو بيبتيد مؤلف من ٣٧ حمضاً أمينياً مع تنادد هام بالكالسيتونين، ويضمن المطراف الأميني لكل من البيبتيدين طرفا سابعاً لحلقة ثنائي السولفيد. إن البيبتيد المتصل بجينة الكالسيتونين (CGRP) من بين أكثر المواد المعروفة الموسعة للأوعية فعالية عندما يعمل خلال مستقبله الخاص.

ما عمل البيبتيد المتصل بجينة الكالسيتونين؟

إن البيبتيد المتصل بجينة الكالسيتونين (CGRP) يمكن أن يعمل كناقل عصبي، وله آثار على المدخول القوتي للقوارض، أخيراً يميِّز البيبتيد المتصل بجينة الكالسيتونين (CGRP) ولو بدرجة ضعيفة بوساطة مستقبلة الكالسيتونين ولذلك فإن له تأثيراً مشابهاً للكالسيتونين في تثبيط ناقضات العظم، أما تفاصيل ضفيرة الحمض الريبي النووي لجينة الكالسيتونين فقد درست بأسلوب عميق كمثال كلاسيكي لعمليات الحمض الريبي النووي (RNA) النوعية في النسج.

ما الأعمال التي ينجزها الكالسيتونين على مستوى العظم؟

يحدث الكالسيتونين انحطاطاً سريعاً ومثيراً في مستويات الكالسيوم والفسفور في المصل عندما يعطي وريدياً من خلال الأفعال على العظم في المقام الأول.

إن الأثر الرئيس لهذا الهرمون هو تثبيط الارتشاف العظمي الناقض للعظم.

سرعان ما تتبدل مورفولوجيا ناقضة العظم وتسترجع الخلية عملياتها بعد التعرض للكالسيتونين، وخلال دقائق ينكمش حجمها وتضم الحافة المجعدة وعضية الارتشاف العظمي من سطح العظم. وإن ناقضات العظم وخلايا النبيب الكلوي الداني تعبرمستقبلة الكالسيتونين.

ما تركيب مستقبلة الكالسيتونين؟

تشبه تركيب مستقبلة هرمون الدريقة (PTH) أي مستقبلة متطوية مقترنة بالبروتين G مع سبع مناطق بحيز غشائي التي يقرن بوساطتها Gs إلى الأدينيل الحلقية وبذلك يتولد أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP) في الخلية المستهدفة، إن مستقبلات هرمون الدريقة (PTH) ومستقبلات الكالسيتونين هي بالواقع أعضاء في الفصيلة التي ترتبط بمتوالية الحموض الأمينية رغم أن لجيناتها لاتفعل ذلك.

يمتلك الكالسيتونين أيضاً آثاراً كلوية إذ يقوم الكالسـتونين في الكلية بتثبيط إعادة امتصاص الفسفات ولذا يتعزز الإفراغ الكلوي للفسفات، يحدث الكالسيتونين أيضاً بيلة خفيفة من الصوديوم ويزيد الإفراغ الكلوي للكالسيوم، الآثار الكلوية للكالسيتونين ليست أساسية من أجل أثره الحاد على مستويات الكالسيوم المصلية التي تنشأعن حصار ارتشاف العظم.

ما الصلة بين الكالسيتونين وهرمون الدريقة؟

يتمكن الكالسيتونين من معاكسة هرمون الدريقة (PTH) في تضبيط استتباب الكالسيوم بالرغم من تضبيط إفرازاته بوساطةالكالسيوم نفسه وبوساطة الأفعال المضادة للارتشاف، مما يولد التنظيم الهرموني الثنائي.

لماذا يعد الكالسيتونين هرموناً يبحث عن وظيفة؟

يعتقد بعضُ العلماء حالياً أنه من المستبعد بالواقع أن يؤدي الكالسيتونين لدى البشر والحيوانات الأرضية الأخرى دوراً فيزيولوجياً أساسياً، هذه النتيجة المفاجئة

مدعومة من سلسلتين من الدلائل :

أولاً ، إن استئصال الغدة الدرقية وهي المصدر الوحيد المعروف للكالسيتونين لدى الثدييات ليس له أثر يمكن إدراكه على إيداء الكالسيوم أو الاستقلاب العظمي .

ثانياً ، إن إفراز المستويات العالية إلى أبعد حد من الكالسيتونين من السرطانة الدرقية اللبية وخباثات الخلية C بطريقة مماثلة ليس له أثر واضح على الاستتباب المعدني ولذا فإن الكالسيتونين لدى البشر هو هرمون يفتش عن وظيفة .

مادور الكالسيتونين عند الكائنات الحية البحرية؟

يؤدي الكالسيتونين دوراً استتبابياً أكثر وضوحاً في حيوانات الماء المالح التي تجابه تحدياً كبيراً في الحفاظ على مستويات الكالسيوم الدموية في البحر حيث يرتفع تركيز الكالسيوم المحيط كثيراً .

ما الأهمية السريرية للكالسيتونين؟

يمتلك الكالسيتونين أهمية سريرية لسببين :

أولاً الكالسيتونين مهم كواصمة ورمية في السرطانة اللبية الدرقية وخباثات الخلايا الدرقية C .

ثانياً يستخدم الكالسيتونين في عدة استعمالات علاجية في تثبيط الارتشاف العظمي الناقض للعظم ، إذ يمكن أن يعطى الكالسيتونين حقناً أو بالرذ الأنفي ويستعمل في معالجة داء باجيت في العظم وفرط كالسيوم الدم وتخلخل العظم .

الفصل الثاني عشر

الفيتامين د ...هرمون أم طليعة هرمون؟

ما المواد التي يطلق عليها كلمة الفيتامين د ؟

يُعزى مصطلح الفيتامين د (الكالسيفيرول) إلى اثنين من السيكوستيرويدات هما :

الفيتامين د ٢ (الأرجوكالسيفيرول) .

الفيتامين د ٣ (الكولي كالسيفيرول) .

ينتج كلاً منهما بالتحلل الضوئي لطلائع ستيرولية تحدث بطريقة طبيعية .

الفيتامين د ٢ هو الشكل الرئيسي للفيتامين د المتاح لغايات صيدلانية بطريقة مختلفة كما في الإضافات القوتية ، ينتج الفيتامين د ٣ عن ٧-ثنائي هيدروكوليستيرول .

وتوجد طليعة الكوليستيرول بتركيز عال في الجلد ، إن الفيتامين د ٢ والفيتامين د٣ هما تقريباً متعادلا الفعالية لدى البشر ، ومن المفهوم أننا نقصد بمصطلح الفيتامين د في هذا الفصل كلاً من الفيتامين د ٢ والفيتامين د ٣ إلا إذا أشير إلى ذلك بطريقة أخرى .

ما الفرق بين الفيتامين د ٢ والفيتامين د ٣؟

يختلف الفيتامين د ٢ عن الفيتامين د ٣ بالسلسلة الجانبية إذ إن الفيتامين د ٢ له زمرة ميثيلية عند الكربون ٢٤ ورابطة مزدوجة عند الكربون ٢٢ و ٢٣ .

تبدل هذه الملامح استقلاب الفيتامين د ٢ بالمقارنة مع الفيتامين د ٣ ، ومع ذلك فإن كلاهما يتحول إلى25-(OH)D و1.25 - ثنائي [$1.25(OH)_2D$] .

أثناء عملية تشكيل الفيتامين د ٢ والفيتامين د ٣، تنشطر الطليعة الستيرولية في الحلقة B، وتدورالحلقة A حول الكربون السادس والسابع المزدوجَيْ الرابط، لذلك تتوضع زمرة ٣ بيتا- هيدروكسيل في مستوى أدنى من الحلقة A، وبالعادة تستبقي هذه الزمرة الهيدروكسيلية تصنيفاتها مثل ٣ بيتا، والوضعية الأولى أدنى مستوى الحلقة A تصنف ١ ألفا.

وربما تؤدي عمليات تثبيت الهيدروكسيل في السلسلة الجانبية إلى المصاوغة الفراغية المصنفة R وS. الوضعية الطبيعية لزمرة الهيدروكسيل C24 هي R، ربما يثبت الهيدروكسيل في كلا الوضعيتين أي R و S عند الكربون السادس والعشرين في التشكيل $25.26(OH)_2D$.

هل الفيتامين د هرمون أم طليعة هرمون؟

لما كان الفيتامين د يمكن أن يتشكل في الحياة (في البشرة) بوجود كميات ملائمة من الضوء فوق البنفسجي، فمن الأدق أن يعد كهرمون (أو طليعة هرمون) من أن يعد كفيتامين.

وكي يصبح فعالاً بيولوجياً لابد للفيتامين د من أن يخضع لاستقلاب إضافي.

أين يستقلب الفيتامين د؟

يستقلب الكبد الفيتامين د إلى أشكاله الرئيسية الجائلة أي 25-(OH)D، تستقلب الكلية والأنسجة الأخرى 25-(OH)D إلى مستقلبات متفاوتة أخرى. وأهم ما فيها $1.25(OH)_2D$ وربما $24.25(OH)_2D$.

استعرف عدد كبير آخر من المستقلبات ولكن دورها الفيزيولوجي ليس معروفاً، وقد توجد كمنتجات متجهة نحو الانطراح فقط.

ما المخصص اليومي المحبذ من الفيتامين د؟

إن المخصص اليومي المحبّذ من الفيتامين د هو ٤٠٠ وحدة دولية، وتعادل كل وحدة دولية ٠,٠٢٥ ميكرو غراماً من الفيتامين د.

كيف يتخلق الفيتامين د في الجلد؟

يتشكل الفيتامين د ٣ في الجلد من ٧- ثنائي هيدرو كوليستيرول الذي يتوزع خلال البشرة والأدمة ولكن تركيزه الأكبر في الطبقات السفلى من البشرة، أي الطبقة الشائكة والطبقة القاعدية، هذه الطبقات البشروية تنتج أكثر كميات الفيتامين د، إن انشطار الحلقة B من ٧- ثنائي هيدرو كوليستيرول إلى شكل طليعة الفيتامين د ٣ يتطلب الضوء فوق البنفسجي الذي يتلوه تشطر الحلقة B، تخضع طليعة الفيتامين د ٣ لمصاوغة ساخنة قبل الفيتامين د ٣ ولكن قبل المركبات العاطلة بيولوجياً أيضاً أي اللوميستيرول والتاكيستيرول، إن تشكيل طليعة الفيتامين د ٣ سريع ويبلغ أقصاه خلال ساعات من التعرض للشمس أو التشعيع فوق البنفسجي.

ما العوامل التي تؤثر على تخليق الفيتامين د في الجلد؟

تؤثر درجةُ تصبغ البشرة وعمر الجلد وشدة التعرض جميعها في الزمن المطلوب ليبلغ تركيز طليعة الفيتامين د ٣ أقصاه، ولكن لا يبدل التركيز الأقصى، يؤدي بعدئذ استمرار التعرض للضوء فوق البنفسجي إلى استمرار تشكيل المركبات العاطلة من طليعة الفيتامين د ٣، تشكيل اللوميستيرول قابل للعكس ولذلك يمكن أن يرتد اللوميستيرول إلى طليعة الفيتامين د ٣ رغم مستويات طليعة الفيتامين د ٣ الكاملة.

يسبب التعرض القصير لضوء الشمس انطلاقاً مديداً للفيتامين د ٣ من الجلد المتعرض بسبب التحويل البطيء لطليعة الفيتامين د ٣ إلى الفيتامين د ٣ وتحويل اللوميستيرول إلى طليعة الفيتامين د ٣، ولكن لا ينتج التعرض المديد لضوء الشمس كميات سمية من الفيتامين د ٣ بسبب التحويل الضوئي لطليعة الفيتامين د ٣ إلى اللوميستيرول والتاكيستيرول.

ما الصلة بين الفيتامين د الجلدي والدوراني؟

لم يدرس الفيتامين د ٣ الذي ينتقل من الجلد إلى الدوران بصفة شاملة، يحمل الفيتامين د ٣ إلى مجرى الدم مرتبطاً بالبروتين الرابط للفيتامين د (DBD) في المقام

الأول وهو أحد الجاما جلوبولينات التي ينتجها الكبد، يمتلك البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) ألفة أخفض للفيتامين د ٣ من مستقلبات الفيتامين د الأخرى مثل 25-(OH)D و $24.25(OH)_2D$ وترتبط ٧ ثنائي هيدرو كوليستيرول وطليعة الفيتامين د ٣ واللوميستيرول والتاكيستيرول بالبروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) ولو بسهولة أقل، ولذلك ربما ينتزع الفيتامين د ٣ انتقائياً من الجلد بوساطة المدروج المؤسس على الارتباط الانتقائي بالبروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP)، بعدئذ تصنع المستويات الأعمق من البشرة معظم الفيتامين د ٣ عندما يتشعع الجلد، أما المسافةُ التي يجب أن ينجزها الفيتامين د ٣ ليبلغ الدوران فهي قصيرة، ومع ذلك فالانتشار البسيط هو وسيلة مستبعدة لجزيء كهذا كاره للماء للدخول في مجرى الدم، ربما تؤدي البروتينات الشحمية البشروية دوراً في النقل ولكنها ما زالت قيد الإثبات.

ما الأهمية السريرية للقوت الذي يحتوي الفيتامين د، والامتصاص المعوي له؟

المصادرُ القوتية للفيتامين د هي هامة سريرياً فربما لايكفي التعرض للضوء فوق البنفسجي للحفاظ على إنتاج ملائم من الفيتامين د في الجلد.

يتعرض المرء عندما يعيش في الجانب الأبعد عن خط الاستواء لأقصر مدة لضوء الشمس وبما قد لايكفي لإنتاج الفيتامين د٣، وتكمل معظم المنتجات القوتية في الولايات المتحدة الأمريكية بالفيتامين د.

تحوي مشتقات اللبن غير المكملة كمية ضئيلة من الفيتامين د أو لا تحتوي شيئاً منه. ومع أن النباتات تحوي الإرجوستيرول فإن محتواها من الفيتامين د ٢ محدود مالم تتشعع بالضوء فوق البنفسجي أثناء الانبثاق.

يتركز الفيتامين د بكميات كبيرة في زيت السمك وكبد الحوت والبيض، يمتص الفيتامين د القوتي في المعى الدقيق بمساعدة الأملاح الصفراوية، تنقص الأدوية التي تربط الحموض الصفراوية مثل الكوليستيبول(COLESIPOL) امتصاص الفيتامين د.

ويمر معظمُ الفيتامين د عبر اللمف في الكيلومكرونات ، ولكن المقدار الهام هو الممتص مباشرة من الجهاز البابي ، ينقص وجود الدهن في اللمعة امتصاص الفيتامين د . ويمتص $1.25(OH)_2D$ على وجه التفضيل عبر الجهاز البابي ويتأثر قليلاً بوجود الدهن في اللمعة .

ولقد استعرف التقارن الصفراوي لمستقلبات الفيتامين د ، وأثبت الدوران المعوي الكبدي لهذه المستقلبات ، إذ سرعان ما يؤخذ الفيتامين د من الكبد ويستقلب إلى 25-(OH)D ، وينقل 25-(OH)D أيضاً إلى الدم مرتبطاً إلى البروتين الرابط للفيتامين د (DBP) ، يُدخر قليل من الفيتامين د في الكبد ، يدخر زيد الفيتامين د في النسيج الشحمي والعضلات .

ما دور البروتينات المرتبطة بمستقلبات الفيتامين د ؟

كما نوهنا آنفاً ، تنتقل مستقلبات الفيتامين د في الدم وهي مرتبطة بالأساس مع البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) (85%) والألبومين (١٥٪) ، يربط البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) كلاً من 25-(OH)D و $24.25(OH)_2D$ بألفة تقارب أكثر من ثلاثين ضعفاً من ألفته التي تربط $1.25(OH)_2D$ والفيتامين د .

يدور البروتين المرتبط بالفيتامين د DBP) بتركيز ٥×١٠$^{-٦}$ مول / ليتر) أي بما يقارب خمسين ضعفاً أكثر من التركيز الإجمالي لمستقلبات الفيتامين د .

ما الأمراض التي ينقص فيه البروتين المرتبط بالفيتامين د، أو يزيد ؟

تنقص مستويات البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) في مرض الكبد والمتلازمة الكلائية (NEPHROTIC SYNDROME) ويزداد أثناء الحمل وبإعطاء الإستروجينات ولكن لايتبدل بحالات عوز الفيتامين د أو زيده .

إن الألفة العالية للبروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) نحو مستقلبات الفيتامين د والزيد الكبير في السعة الرابطة له تبقي التركيزات الحرة المفترضة الفعالة بيولوجياً لمستقلبات الفيتامين د بمستويات منخفضة جداً وعلى وجه التقريب ٠٣, ٠٪ و ٤, ٠٪

من المستويات الإجمالية لكل من $25\text{-}(OH)D$ و $1.25(OH)_2D$ على التوالي .

ينقص مرض الكبد المستوى الإجمالي من مستقلبات الفيتامين د وبطريقة متعادلة مع نقص مستويات البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) والألبومين ، ولكن تبقى التركيزات الحرة من مستقلبات الفيتامين د سوية عند معظم الأشخاص .

ويجب أن تبقى هذه الحقيقة ماثلة في الذهن عند التقييم والتحديد لمريض مصاب بآفة كبدية ، على أي حال مثل هذا المريض هو بالواقع مصاب بعوز الفيتامين د .

ومن ناحية أخرى فإن الحمل يزيد كلاً من التركيزات الحرة والإجمالية بزيادة مستويات البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) ويبدل ربط المستقلبات بالبروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) ويزيد إنتاج $1.25(OH)_2D$.

كيف يحدث التسمم بالفيتامين د ؟

يبدو أن ارتباط البروتين الرابط للفيتامين د (DBP) بمستقلبات الفيتامين د يحدث في المقر نفسه أما إشباع هذا المقر بمستقلب واحد فيمكن أن يزيح المستقلبات الأخرى ، وهذا الاعتبار هام في التسمم بالفيتامين د لأن المستويات العالية جداً من $25\text{-}(OH)D$ التي تتسم بها هذه الحالات كثيراً ما تزيح المستويات الطبيعية من $1.25(OH)_2D$ مما يؤدي إلى ارتفاع التركيزات الحرة والفعالة بيولوجياً من $1.25(OH)_2D$ ، تفسر هذه الظاهرة ولو جزئياً فرط كالسيوم الدم وفرط كلس البول التي يتسم بها التسمم بالفيتامين د حتى عند المرضى الذين يمتلكون مستويات إجمالية سوية من $1.25(OH)_2D$ ، وفي الوقت الحاضر ليس من الواضح أي وظائف البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) بالضبط هي التي تصون المستودع الجائل لمستقلبات الفيتامين د أو أي بروتينات مرتبطة بالفيتامين د (DBP) تشارك في نقل مستقلبات الفيتامين د قبل النسج المستهدفة وداخلها ، وثمة دليل صغير على وجود مستقبلة البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) في الخلايا ، يرتبط البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) بالأكتين بأسلوب مستقل عن

الفيتامين د – ويبدو أنه يفعل البلاعم مما يوحي أن البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) له وظائف أخرى غير نقل مستقلبات الفيتامين د.

ما دور الكبد في استقلاب الفيتامين د؟

يحدث تحويل الفيتامين د إلى 25-(OH)D بالدرجة الأولى في الكبد، تمتلك كل من المتقدرات والصغرورات القدرة على إنتاج 25-(OH)D ولكن بحرائك مختلفة وربما بأنزيمات مختلفة. ولقد استعرفت أنزيمات المتقدرات مثل ٥بيتا-كوليستان 3-ألفا، و٧ألفا، ١٢ألفا – تريول ٢٧(٢٦) – هيدروكسيلاز (CYP26)، وقد عزل سيتوكروم الأوكسيداز P٤٥٠ المزوج الوظيفة والحمض الريبي النووي المَنْزوع الأوكسيجين الحلقي (DNA) الخاص به، ومن الصعب إظهار تنظيم إنتاج 25-(OH)D.

ما العوامل التي تسهم في تحديد مستويات 25-(OH)D في المصل؟

تنقص الأدوية مثل الفينيتوين والفينوباربيتال مستوى 25-(OH)D المصلي الأولي بزيادة تقويض 25-(OH)D والفيتامين د.

بينما يؤدي مرض الكبد لنقصان مستويات 25-(OH)D المصلية بسبب نقص تخليق البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) في المقام الأول ولاينقص تخليق 25-(OH)D.

يلاحظ عوز الفيتامين د بمستويات 25-(OH)D الدموية المنخفضة بسبب نقص ركيزة ٢٥-هيدروكسيلاز في المقام الأول.

ومن ناحية أخرى فإن التسمم بالفيتامين د يؤدي لزيادة مستويات 25-(OH)D بسبب نقص التثبيط الارتجاعي.

ما دورُ الكلية في استقلاب الفيتامين د؟

تمارس الكلية تضبيط استقلاب الفيتامين د بالدرجة الأولى، ينتج كل من $1.25(OH)_2D$ و $25.26(OH)_2D$ بوساطة سيتوكروم الأوكسيداز المزوجة الوظيفة في المتقدرات والنبيبات الدانية، استعرفت على حد سواء الأنزيمات التي ترمزها الحموض

الريبية النووية المَنْزوعة الأوكسيجين الحلقية ($cDNA_s$) وكشف التنادد المادي لكل منها مع ٢٥-هيدروكسيلاز (CYP26) وتناددها مع الهيدروكسيلاز الستيرويدية للمتقدرات هو هام ولكن ليس كثيراً، مع أن ٢٤-هيدروكسيلاز يتوزع كثيراً جداً، فإن ١-هيدوكسيلاز محدودة أكثر، وتوجد فقط في البشرة والمشيمة والعظم والبلاعم والبروستاتة إضافة للكلية.

ما مصادر $1.25(OH)_2D$ في الجسم؟

تبقى الكلية مصدر $1.25(OH)_2D$ الرئيسي الجائل، يتنبه إنتاج $1.25(OH)_2D$ في الكلية بوساطة هرمون الدريقة (PTH) ويتثبط بالمستويات العالية من الكالسيوم والفسفات. الكالسيوم والفسفات لهما الآثار المباشرة وغير المباشرة نفسها على إنتاج $1.25(OH)_2D$، وإضافة لفعل ١-هيدروكسيلاز المباشر يبدل الكالسيوم إفراز هرمون الدريقة (PTH)، ويبدل الفسفات عوامل الغدة النخامية (ربما هرمون النمو) التي تنظم كذلك إنتاج $1.25(OH)_2D$ ويثبط $1.25(OH)_2D$ إنتاج ما يخصه وينبه إنتاج $25.26(OH)_2D$.

ما دور الهرمونات في انتاج الفيتامين د؟

إن الهرمونات الأخرى مثل البرولاكتين وهرمون النمو والكالسيتونين ربما تنظم إنتاج $1.25(OH)_2D$. ولكن لم تتضح بعد أدوارها في الحالات الفيزيولوجية السوية عند البشر.

ما طريقة تنظيم إفراز $1.25(OH)_2D$ خارج الكلية؟

ينظم إنتاج $1.25(OH)_2D$ خارج الكلوي بطريقة مختلفة بوساطة نمط نوعي من الخلايا والسيتوكينات مثل جاما - أنترفيرون والعامل الورمي النخري - ألفا المنبه لإنتاج $1.25(OH)_2D$ في البلاعم والخلية الكيراتينية.

إن $1.25(OH)_2D$ والكالسيوم هما أقل تثبيطاً لإنتاج $1.25(OH)_2D$ في البلاعم، وهذا مهم لفهم الفيزيولوجية المرضية لفرط كالسيوم الدم وزيادة $1.25(OH)_2D$ والأمراض الورمية الحبيبية الأخرى.

ما وظائف الفيتامين د ؟

إن الوظيفة الرئيسية للفيتامين د ومستقلباته هي تنظيم استتباب الكالسيوم والفسفات الذي يحدث بالتضامن مع هرمون الدريقة PTH .

ما النسج المستهدفة بعمل الفيتامين د ومستقلباته؟

أما النسجُ الرئيسة المستهدفة لهذا التنظيم فهي المعى والكلية والعظم .

ما الاختلاطات المرضية الناجمة عن عوز الفيتامين د ؟

إن الاختلاطات الإمراضية الرئيسة لعوز الفيتامين د هما الرخد (RICKETS) (لدى الأطفال ذوي المشاشات المفتوحة) أو تلين العظم (لدى البالغين) اللذان ينتجان من عوز الكالسيوم والفسفات المطلوبين لتمعدن العظم .

ما المستقلب الأقوى من مستقلبات الفيتامين د ؟

إن $1.25(OH)_2D$ هو الأفعل بيولوجياً إن لم يُكتنف الفيتامين د وحده في صيانة استتباب الكالسيوم والفسفور .

ما دور مستقبلات الفيتامين د وما علاقتها بسائر المستقبلات الهرمونية؟

إن معظم العمليات الخلوية التي ينظمها $1.25(OH)_2D$ تكتنف مستقبلة الفيتامين د (VDR) النووية ، وهي بروتين (KDa-50) ذو صلة بتنادد بنياني ووظيفي بصنف واسع من المستقبلات الهرمونية النووية بما في ذلك مستقبلات الهرمونات الستيرويدية ، ومستقبلات الهرمونات الدرقية (TR_s) ، ومستقبلات حمض الريتينوئيك والمستقبلات شبه الريتانية (RAR_s , RXR_s) ، ومستقبلات المستقلبات الداخلية المنشأ بما في ذلك المستقبلات المفعلة لتكاثر البيروكسية ($PPAR_s$) والمستقبلات x الكبدية (LXR_s) والمستقبلات X الفارنيزويدية (FXR_s) ، هذه المستقبلات هي عوامل انتساخ .

كيف تعمل مستقبلات الفيتامين د؟

تعمل مستقبلات الفيتامين د (VDR_s) مثل TR_s و RAR_s و$PPAR_s$ و LXR_s و FXR_s عموماً بوساطة تشكيل مثنوي مع RXR_s . ويرتبط معقد VDR-RXR بعدئذ مع مناطق نوعية خلال الأقسام المنظمة للجينات حيث يضبط التعبير فيها بوساطة $1.25(OH)_2D$ تدعى المناطق المنظمة عناصر استجابة الفيتامين د (VDR_s).

ما تركيب مستقبلات الفيتامين د؟

تتركب بصفة عامة من سداسيتين مشدودتين من النيوكليوتيدات، (تدعى كل منهما المقر النصف) مع متوالية مثيلةو نوعية بدرجة وثيقة مفصولة بثلاثة نيوكليوتيدات مع متوالية أقل نوعية (إعادة مباشرة بثلاثة فواصل زوجية قاعدية DR3)، واستثناءً لهذه القاعدة قد توجد معقدات مثل (VDR-RAR) ترتبط معDR6 (إعادة مباشرة بستة فواصل زوجية قاعدية DR6) ترتبط المستقبلات النيوكليتدية الأخرى بعناصر شبيهة ولكن بمدى مختلف أو بالتوجه لمقرا ت النصف، يرتبط معقد VDR-RXR بعنصر استجابة الفيتامين د (VDRE) ثم يجذب العديد من البروتينات الأخرى التي تدعى المنشطات المشتركة التي يعتقد أنها تسد ثغرة بين عنصر استجابة الفيتامين د (VDRE) والمعقد البدئي (TATA box proteins) مشيرةً لبدء الانتساخ، تمتلك العديد من هذه المنشطات المشتركة نشاط الأنزيمات الناقلة للأسيتيل الهيستوني التي تؤدي إلى المعقد الكروماتيني الهيستوني غير المنسول المطوق للجين، ولذا يتيح له أن يكون فعالاً، ولا يمكن تفسيرُ جميع أفعال $1.25(OH)_2D$ بوساطة تغيرات التعبير الجيني.

وتكتنف منطقة الاستقصاء الناشط جهوداً لاستعراف مستقبلة $1.25(OH)_2D$ الغشائية التي ربما تتوسط آثار $1.25(OH)_2D$ السريعة في اندفاق الكالسيوم ونشاط البروتين كيناز C الملاحظ في عدد من النسج.

ما الصلة بين النقل المعوي للكالسيوم والفيتامين د؟

إن النقلَ المعوي للكالسيوم هو الاستجابة الأفضل فهماً للنسج المستهدفة من قبل $1.25(OH)_2D$ ، ينشأ نقل الكالسيوم عبر الظهارة المعوية بوساطة ثلاث خطوات متميزة على الأقل:

الدخول إلى الخلية من اللمعة عبر حافة فرشاة الغشاء تحت مدروج كهربائي كيميائي حاد.

المرور عبر العصارة الخلوية خلال العضيات دوين الخلوية مثل المتقدرات والأجسام الكثيفة على الأرجح.

النَّزْع من الخلية ضد المدروج الكهربائي الكيميائي الحاد عند الغشاء القاعدي.

ينظم $1.25(OH)_2D$ هذه الخطوات كلها عند حافة الفرشاة. ويحرض $1.25(OH)_2D$ التغير في ارتباط الكالمودولين بحافة فرشاة الميوزين ١ ، هناك شكل فريد فقط من الميوزين في المعى حيث يكمن في المقام الأول في الزغيبات المرتبطة بالأكتين وبالغشاء البلاسمي.

ما دور الكالمودين في نقل الكالسيوم؟

ربما يوفر معقد الكلامودين – الميوزين ١ آلية انتزاع الكالسيوم من حافة الفرشاة بعد أن يعبر الغشاء إلى الخلية، ربما يفسر تغير التركيب الشحمي الفوسفوري لحافة الفرشاة زيادة تدفق الكالسيوم عبر الغشاء بعد إعطاء الكالسيتريول، ولا شيء من هذه التغيرات يتطلب تخليق بروتين جديد.

ما الكالبيندين وما دوره في نقل الكالسيوم؟

يتطلب نقل الكالسيوم من خلال العصارة الخلوية بروتيناً قابلاً للتحريض بالفيتامين د يدعى الكالبيندين، يتألف الكالبيندين من الشكل (KDa-٢٨) أو (KDa-٩) بحسب النوع. ويمتلك الكالبيندين ألفة عالية للكالسيوم، أما لو انحصر تخليقه فسيزداد محتوى

المتقدرات والعصارة الخلوية من الكالسيوم، ينتزع الكالسيوم عند الغشاء القاعدي الجانبي من الخلية بوساطة المضخة الموجهة لثلاثي الفسفات الأدينوزين (ATP)، يتحرض أنزيم Ca^{+2} -ATpase أيضاً يروتين بوساطة $1.25(OH)_2D$.

ما دور مستقبلة الفيتامين د (VDR) في نقل الكالسيوم؟

يضعف النقلُ المعوي للكالسيوم بدرجة واضحة عند الفئران التي تُرجع فيها مستقبلة الفيتامين د VDR) بلا وظيفة «الضربة القاضية»(VDR) مما يشير إلى أهمية مستقبلة الفيتامين د (VDR) - التنظيم المفترض للتعبير الجيني - في الهيمنة على النقل المعوي للكالسيوم. المتطلبات الوظيفية لمستقبلة الفيتامين د (VDR) أقل وضوحاً في الأنسجة المستهدفة الأخرى باستثناء البشرة.

ما دور $1.25(OH)_2D$ في العظم؟

يستدل على دور $1.25(OH)_2D$ الحرج في تنظيم التشكل العظمي والارتشاف بالرخد الذي يصيب الصغار الذين يفقدون القدرة على إنتاج $1.25(OH)_2D$ (النمط الأول من الرخد المعتمد على الفيتامين د أو الرخد بالعوز الكاذب للفيتامين د) أو عند الذين تنقص عندهم وظيفة مستقبلة الفيتامين د (VDR) (النمط الثاني من الرخد المعتمد على الفيتامين د أو الرخد الموروث الذي يقاوم $1.25(OH)_2D$، يشبه مظهر العظم في هذه الحالات إلى حد بعيد العظم لدى مرضى عوز الفيتامين د، يمتلك النمط الأول طفرات عاطلة في جينة الهيدروكسيلاز -١، ويمكن علاجه بنجاح بالكالسيتريول (ولكن ليس بالفيتامين د) بينما يقاوم النمط الثاني الكالسيتريول بالإضافة إلى الفيتامين د، هذه التجارب من الطبيعة، ومع ذلك لا تستبعد الإمكانات الأساسية لسائر مستقلبات الفيتامين د في الاستقلاب العظمي السوي بالتوليف مع $1.25(OH)_2D$.

ما مستقلبات الفيتامين د التي تنقص في عوز هذا الفيتامين؟

تنقص جميعُ مستقلبات الفيتامين د في عوز الفيتامين د، ولكن يميل 25-(OH)D

و$24.25(OH)_2D$ إلى النقص بعيداً عن التناسب مع $1.25(OH)_2D$ الذي ربما يصان ضمن المجال السوي الأدنى بالرغم من الشذوذات الواضحة في تمعدن العظم .

هل $1.25(OH)_2D$ هو وحده المستقلب الهام للفيتامين د في تنظيم الاستتباب الهيكلي؟

تشير عدةُ دراسات بالحقيقة إلى أفعال $24.25(OH)_2D$ الفريدة التي لا يستطيع $1.25(OH)_2D$ أن يحل فيها وخاصة في الغضروف ، ومع أن ذلك يبقى مثيراً للجدل . وتدعم الدراسات عند الفئران التي يتعطل فيها جين الهيدروكسيلاز 24- المفهوم بأن $24.25(OH)_2D$ له دور في تشكل العظم لا يمكن أن يقوم به $1.25(OH)_2D$. وهذا مفهوم هام في معالجة عوز الفيتامين د الذي يعالج بوساطة الفيتامين د أوبوساطة 25-(OH)D بدرجة أفضل من الكالسيتريول وحده . ويستخدم 25-(OH)D كطليعة لكل من $1.25(OH)_2D$ و $24.25(OH)_2D$.

ما الآليات التي ينظم بها $1.25(OH)_2D$ الاستتباب الهيكلي؟

تظل الآليات التي ينظم $1.25(OH)_2D$ بوساطتها الاستتباب الهيكلي غير أكيدة ، وإن توفير الكالسيوم والفوسفور الملائمين للتمعدن هو هام بدرجة واضحة ، ربما يشفى الرخد لدى مرضى عيوب مستقبلة الفيتامين د (VDR) (النمط الثاني من الرخد المعتمد على الفيتامين د) بتسريب الكالسيوم والفسفور ، ويمكن بطريقة مشابهة الوقاية من الرخد عند الفئران التي ترجع عندها مستقبلة الفيتامين د (VDR) بلا وظيفة (الضربة القاضية) بوساطة قوت غني بالكالسيوم والفسفات ، ولذا يعتقد تماماً أن بانية العظم أي الخلية المسؤولة عن تشكيل العظم الجديد تحتوي مستقبلة الفيتامين د (VDR) وانتساخ عدد من البروتينات في العظم ينظم بأسلوب انتساخي بوساطة $1.25(OH)_2D$.

ما أفعال $1.25(OH)_2D$ الاساسية المباشرة على العظم التي تؤثر على تمعدن العظم وتشكيله؟

ليس من الواضح بعد أفعال $1.25(OH)_2D$ الأساسية المباشرة على العظم التي تؤثر في تمعدن العظم وتشكيله.

إن أكثر أفعال $1.25(OH)_2D$ رسوخاً في المزارع العضوية للعظم هو ارتشاف العظم، ويترافق ذلك مع زيادة عدد ناقضات العظم وزيادة فعاليتها ونقص تخليق الكولاجين.

كيف يزداد نشاط ناقضات العظم؟

عرف الآن أن زيادة نشاط ناقضات العظم يتواسطها إنتاج بانيات العظم لبروتين غشائي رابط يدعى عامل تمايز ناقضة العظم (ODF) الذي يفعل من خلال مستقبلته في ناقضات العظم وطلائعها لتنبيه تمايز ناقضات العظم ونشاطها.

ما العوامل التي تؤدي لإنتاج عامل تمايز ناقضة العظم؟

إن $1.25(OH)_2D$ هو أحد الهرمونات العديدة (غير هرمون الدريقة PTH والسيتوكينات المنتخبة) التي تنبه إنتاج عامل تمايز ناقضة العظم (ODF)، مع أن عوز الفيتامين د لا يتسم بنقص ارتشاف العظم (ربما ينجم عن ارتفاع مستويات هرمون الدريقة (PTH) الذي قد يعاوض بنقص $1.25(OH)_2D$ على مستوى إنتاج عامل تمايز ناقضة العظم (ODF)، فإن الدليل السريري بأن عظام مرضى عوز الفيتامين د هي مقاومة جزئياً لأفعال هرمون الدريقة (PTH) قد يفَسَّر بهذه الآلية.

ما الذي يعزز نشاط بانيات العظم؟

يعزز $1.25(OH)_2D$ بانيات العظم أيضاً، ويتصف هذا الفعل بأنه أقل جودة من تعزيز تمايز ناقضات العظم، وتمر بانيات العظم من خلال متوالية من العمليات الكيميائية الحيوية محددة جيداً عندما تتمايز من الخلايا المتكاثرة السليفة العظمية إلى الخلايا القادرة على إنتاج المطرس (MATRIX) وتمعدنه.

ما الذي يزيد من تأثير $1.25(OH)_2D$ على بانيات العظم؟

يعتمد أثر $1.25(OH)_2D$ في بانيات العظم على مرحلة التمايز التي أعطي فيها، ينبه $1.25(OH)_2D$ إنتاج الكولاجين ونشاط الفسفاتاز القلوية بدرجة مبكرة في عملية التمايز (أو في الخلايا العظمية المتميزة كخلايا بانية للعظم غير ناضجة)، إن تثبيط هذه الوظائف يثبط بانيات العظم الأنضج، ومن ناحية أخرى ينبه إنتاج الكالسين العظمي بوساطة $1.25(OH)_2D$ في بانيات العظم الناضجة فقط. ظهر في التجارب الحية أن $1.25(OH)_2D$ المفرط ربما يثبط التمعدن العظمي السوي مما يؤدي إلى مظهر متناقض من تلين العظام الذي لن يفهم من محتوى هذه الآثار المتميزة لـ $1.25(OH)_2D$ على بانيات العظم عندما تتمايز. إن $1.25(OH)_2D$ ربما يعطل سبيل التمايز أكثر مما ينبغي.

ما أفعال الفيتامين د في الكلية؟

تعبر الكليةُ عن مستقبلات الفيتامن د، وينبه $1.25(OH)_2D$ الكالبيندين وأنزيم Ca^{+2} -atpase في النبيب القاصي بالإضافة إلى إنتاج $24.25(OH)_2D$ من النبيب الداني ومع ذلك يبقى دور $1.25(OH)_2D$ في تنظيم نقل الكالسيوم والفسفات عبر الظهارة الكلوية مثاراً للجدل. وربما يكون 25-(OH)D أهم من $1.25(OH)_2D$ في التنبيه الحاد لامتصاص الكالسيوم والفسفات من النبيات الكلوية، تتعقد الدراسات في الحياة بوساطة أثر $1.25(OH)_2D$ في سائر الهرمونات الأخرى وعلى وجه الخصوص هرمون الدريقة (PTH) الذي يبدو أنه أهم من مستقلبات الفيتامين د في تنظيم الكالسيوم وإيداء الفسفات (Handiling) في الكلية.

ما أفعال الفيتامين د في سائر النسج؟

الاكتشاف الحديث المثير هو أن مستقبلات الفيتامين د موجودة بعدد كبير في النسج خارج نطاق النسج المستهدفة المعهودة – أي المعى والعظم والكلية – و تستجيب هذه النسج لـ$1.25(OH)_2D$. وتتضمن هذه النسج عناصر تكوين الدم وجهاز المناعة وعضلة القلب والعضل الهيكلي والأملس، والدماغ والكبد والثدي، والبطانة (Endothelium)

والجلد (الخلايا الكيراتينية والخلايا الميلانينية والأرومات الليفية) والغدد الصم (النخامية والدريقية وجزيرات البنكرياس - الخلايا البائية وقشر الكظر واللب والدرقية والمبيض والخصية)، وعلاوة على ذلك فإن الخباثات النامية في هذه النسج غالباً ما تحتوي مستقبلات الفيتامين د وتستجيب لأفعال $1.25(OH)_2D$ المضادة للتكاثر.

هل يؤثر $1.25(OH)_2D$ على جميع النسج بالدرجة نفسها وما أفعاله فيها؟

تتفاوت استجابات النسج لـ $1.25(OH)_2D$ كتفاوت النسج نفسها، إذ ينظم $1.25(OH)_2D$ إنتاج الهرمون وإفرازه متضمناً الأنسولين من البنكرياس والبرولاكتين من النخامية وهرمون الدريقة (PTH) من الدريقات تماماً؛ وينظم إنتاج السيتوكين وإفراز الأنترلوكين-٢ من الخلايا اللمفاوية وعامل النخر الورمي من الوحيدات. يعدل $1.25(OH)_2D$ قلوصية العضلة القلبية والتوتر الوعائي ويعدل التجدد الكبدي، ينقص$1.25(OH)_2D$ معدل تكاثر الكثير من الخطوط الخلوية السوية بما في ذلك الأرومات الليفية والخلايا اللمفاوية والخلايا التوتية، بالإضافة إلى الخلايا الشاذة في الثدي والعضلات وفي الأمعاء والخلايا من منشأ لمفي أو نقياني. ويعزز $1.25(OH)_2D$ تمايز العديد من الأنماط الخلوية السوية بمافي ذلك الخلايا الكيراتينية والخلايا اللمفية والخلايا المكونة للدم والخلايا الظهارية المعوية وبانيات العظم وناقضات العظم بالإضافة للخلايا الشاذة التي تنتمي للنَسَب نفسه.

هل يمكن الاستفادة من $1.25(OH)_2D$ في معالجة السرطان؟

إن جهدَ تداول منظومات واسعة من العمليات الفيزيولوجية والإمراضية بوساطة الكالسيتيول ومضاهئاته هو جهد مذهل. وهذا دلالة على بدء التحقق والتوصل أيضاً لمعالجة السرطانات المتفاوتة بمضاهئات الفيتامين د، ومع أن تنظيم تمعدن العظم يبقى الوظيفة الفيزيولوجية الرئيسة للفيتامين د فإن التطبيقات السريرية لهذه المركبات موجودة خارج نطاق النسج المستهدفة المعهودة.

ما طريقة البدن بالتحكم المتكامل بالاستتباب المعدني؟
INTERGREATED CONTROL OF MINERAL HOMOSTASIS

سنأخذ كمثال واضح الشخص الذي ينتقل من المدخول العالي السوي إلى المدخول المنخفض السوي من الكالسيوم والفسفات، أي من ١٢٠٠ ميلي غراماً باليوم إلى ٣٠٠ ميلي غراماً باليوم من الكالسيوم (بما يعادل رسابة ٣ كؤوس من اللبن خارج القوت اليومي).

يهبط الامتصاصُ الصافي للكالسيوم بحدّة مسبباً نقصاً عابراً في المستوى المصلي للكالسيوم، تنقاد الاستجابة الاستتبابية لهذا النقص العابر في الكالسيوم بوساطة زيادة هرمون الدريقة (PTH) الذي ينبه إطلاق الكالسيوم والفسفات من العظم واحتباس الكالسيوم بوساطة الكلية. يسمح الأثر الفسفاتي البولي لهرمون الدريقة (PTH) باطّراح الفسفات الذي يمتص من العظم مع الكالسيوم أيضاً، وبالإضافة لذلك فإن زيادة هرمون الدريقة (PTH) وحده وهبوط الكالسوم والفسفات المصليان ينشط تخليق $1.25(OH)_2D$ في الكلية، ويزيد $1.25(OH)_2D$ بدوره الامتصاص المجزأ للكالسيوم، ويزيد ارتشاف العظم بدرجة إضافية، يُرمَّم توازن الكالسيوم الخارجي بعدذلك بزيادة الامتصاص المجزأ للكالسيوم وزيادة ارتشاف العظم على حساب الزيادة في حالة استقرار مستوى كل من هرمون الدريقة (PTH) و $1.25(OH)_2D$.

الفصل الثالث عشر

السرطانة اللبية الدرقية.. هل تسبب تخلخل العظم؟

MEDULLARY THYROID CARCINOMA

ما السرطانة اللبية الدريقية؟

السرطانةُ اللبية هي ورم في الخلايا الدرقية C التي تفرز الكالسيتونين، وتشكل ٥-١٠٪ من مجمل الخباثات الدرقية، إن ٧٥٪ من السرطانات الدرقية هي فرادية بصفة تقريبية، والباقي يكون عائلياً ويتشارك مع واحدة من ثلاث متلازمات موروثة هي:

أولاً: السرطانة اللبية العائلية المنعزلة.

ثانياً: التنشؤ الغدي الصماوي العديد (A MEN 2A٢) الذي يتألف من السرطانة اللبية وورم القواتم وفرط الدريقية الأولي.

ثالثاً: التنشؤ الغدي الصماوي العديد(B MEN 2B٢) الذي يتألف من السرطانة اللبية وورم القواتم والأورام العصبية المخاطية العديدة.

ما الملامح السريرية في (التنشؤ الغدي الصماوي العديد - النمط ١ MEN1)؟

١. فرط التنسج الدريقي (شائع جداً).

٢. الأورام البنكرياسية (السليمة والخبيثة)، ومنها الورم الغاستريني (ورم الخلايا المفرزة للغاستيرين)، أو الورم الجزيري Insulinemia، أو الورم الغلوكاغوني، الفيبوما (vipoma)((كلاهما نادر).

٣. الورم النخامي المفرز لهرمون النمو، أو المفرز للبرولاكتين، أو المفرز للهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH).

٤. أورام أخرى: الأورام الشحمية، الكارسينويد، الأورام الغدية الدرقية والكظرية.

ما الملامح السريرية في (التنشؤ الغدي الصماوي العديد - النمط A MEN2A٢)؟

١. السرطانة اللبية في الغدة الدرقية.

٢. ورم القواتم (PHEOCHROMOCYTOMA) السليم أو الخبيث.

٣. فرط التنسج الدريقي.

ما الملامح السريرية في (التنشؤ الغدي الصماوي العديد -النمط ٢ B)؟

١. السرطانة اللبية في الغدة الدرقية.

٢. ورم القواتم (PHEOCHROMOCYTOMA) السليم أو الخبيث.

٣. الأورام الغدية العصبية المخاطية، الأورام العصبية العقدية.

٤. فرط الدريقية (نادر جداً).

ما العوامل التي تسهم في حدوث السرطانة اللبية الدرقية؟

لقد تعزز فهمنا لإمراضية السرطانة اللبية بدرجة كبيرة بوساطة استعراف الطفرات المسببة في طليعة الجين الورميRET المتوضع في الصبغي .10.q11.2.

وترّمز الجينة RET مستقبلة التيروزين كيناز من أجل اللجينات (ligands) الموجودة في الخلية الدبقية المشتقة من العامل الموجه للخط التغذوي العصبي العائلي (GDNF)، ما يعبَّر عن هذه المستقبلة بأسلوب تطوري هو هجرة خلية العرف العصبي التي ستمنح البزوغ للخلايا العصبية الغدية المفرزة للهرمون (ومثال ذلك الخلايا C والخلايا اللبية الكظرية) وللعقد اللاودية والودية في الجهاز العصبي المحيطي.

ما الأمراض الناجمة عن الطفرات في الجينة RET؟

قد تنتج الطفرات المختلفة في RET خمسة أمراض متميزة بدرجة واضحة.

إن وراثة الطفرات المنشطة المحددة هي المسؤولة عن (MEN 2A) والسرطانة اللبية الدرقية العائلية، إن وراثة مقر مختلف للطفرات المنشطة يسبب (MEN 2B)، يمتلك الورم طفرة جسدية نسيلية في أكثر من نصف السرطانات الدرقية اللبية الفرادية (clonal) [توجد في الورم ولكن ليس في الحمض الريبي النووي المَنْزوع الأوكسيجين (DNA) المجيني]، وهي مَثْلةٌ لإحدى الطفرات التي تكون مسؤولة عن الأشكال العائلية من السرطانة اللبية بلا ريب تقريباً.

وتلك الطفرات الجسدية تسبب السرطانة اللبية الفرادية، وبالإضافة لدورها في السرطانة اللبية حيث يتنشط إنتاج الجينة RET بالطفرة النقطية، تترتب الجينة RET ثانية في بعض الأحيان بالسرطانة اللبية للغدة الدرقية.

هل تكفي الجينة RET للتسبب في السرطانة اللبية الدرقية؟

تشير التجاربُ الحديثة من خلال الجينات إلى أن الجينة RET كافية للتسبب في السرطانة اللبية الدرقية لدى الفئران، أخيراً تنتج الطفرات التي تنشط الجينة RET داء هيرشبرنج (Hirschsprung) وهو غياب خلقي في العقد اللاودية المعوية التي تساهم في تحرك الأمعاء مما يسبب تضخم القَوْلون.

أين تتوضع السرطانة اللبية الدرقية؟

عادة ما تتوضع السرطانة اللبية في المنصف أو القسم العلوي من الفصين الدرقيين، وهي وحيدة الجانب بصفة نموذجية في الحالات الفرادية ولكنها غالباً ما تكون عديدة المراكز وثنائية الجانب في الأشكال العائلية للسرطانة اللبية.

مم تتركب السرطانة اللبية الدرقية؟

إن السرطانة الدرقية اللبية بالأساس ذات شكل مختلف عن سائر السرطانات

الدرقية بوجود المادة النشوانية والمادة اليوزينية التي تصطبغ بأحمر الكونجو.

وقد أظهرت الدراسات الجزيئية أن المحتوى النشواني لليفات الكثيفة يرسب البروتين في بنيان الصفيحة المتطوية بيتا.

يترسَّب البروتين في السرطانة اللبية عندما تتكاثر المادة النشوانية أو الكالسيتونين نفسه، ولذا يمكن أن يجرى التشخيص الباثالوجي للسرطانة اللبية بالتلوين الكيميائي النسجي المناعي للكالسيتونين.

كيف تنتشر السرطانة اللبية الدرقية، وما معدل البقيا بعد الإصابة بها؟

إن التاريخ الطبيعي للسرطانة اللبية متغير، إذ ربما تكون الأورام الفرادية عدوانية إلى أبعد حد أو بطيئة التنامي جداً، معدل البقيا المتوسط لخمس سنوات هو حوالي ٥٠٪.

يختلف سلوك الأشكال العائلية بحسب المتلازمات، إن النمط B٢ من التنشؤ الصماوي العديد هو أكثر الأشكال العدوانية للسرطانة اللبية ويبلغ معدل البقيا لعامين حوالي ٥٠٪، وأما النمط A٢ من التنشؤ الصماوي العديد فله مساق مشابه للسرطانة اللبية الفرادية، والسرطانة اللبية العائلية ذات مساق أبطأ في التنامي من الجميع.

ربما ينتشر الورم للعقد اللمفية الناحية أو يخضع لانتشار دموي المنشأ للرئة وسائر الأحشاء الأخرى.

ما أعراض السرطانة اللبية الدرقية؟

تتشارك السرطانة اللبية الدرقية، وخاصة النقيلية أحياناً بمتلازمة الإسهال المزمن، وإن إمراض الإسهال غير واضح.

تفرز هذه الأورام مختلف الأنواع من المنتجات ذات الفعل البيولوجي بالإضافة للكالسيتونين وتتضمن البروستاجلاندينات والسيروتونين والهيستاميناز والهرمونات الببتيدية (الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH، والسوماتوستاتين – أي الهرمون المثبط

لهرمون النمو – والهرمون المطلق لموجهة القشرة CRH).

ويستجيب الإسهالُ المصاحب لبعض الحالات بطريقة مثيرة للمعالجة بمضاهئات السوماتوستاتين – أي الهرمون المثبط لهرمون النمو – المديدة المفعول مثل الأوكتريوتيد (Octreotide) التي تحصر إفراز هذه المنتجات ذات الفعل البيولوجي.

ما علاقة السرطانة الدرقية اللبية بالكالسيتونين؟

الكالسيتونين هو واصمةٌ ورمية للسرطانة اللبية الدرقية، وهو الأكثر تحسساً لهذه الغاية عندما يتنبه الإفراز بعوامل التحريش، وتستعمل الاختبارات التحريشية القياسية البنتاغاسترين (Pentagastrin) (0.5) ميكروغرام / كيلوغرام وريدياً خلال ٥ ثوان) أو التسريب السريع لغلوكونات الكالسيوم (٢ ميلي غرام كالسيوم / كيلوغرام خلال دقيقة)، نحصل على عينة دموية للقيمة القاعدية وكذلك بعد ١–٢–٥ دقائق بعد التنبيه.

وتعتقد بعض الهيئات أنه يجب أن يجمع اختباران للحساسية القصوى مع تسريب الكالسيوم مباشرة، متبوعاً بإعطاء البنتاجاسترين، وتتفاوت المقايسات المتاحة تجارياً للكالسيتونين بحساسيتها ونوعيتها للحواتم (Epitotes) في جزيء الكالسيتونين، ينبغي أن نستعمل مقايسة مع معطيات سليمة معيارياً لاستجابة الكالسيتونين للتنبيه في اختبار التحريش.

ما صلة السرطانة الدرقية اللبية بالكالسيوم؟

مع أن المستويات القاعدية للكالسيتونين غالباً ما تكون سوية في الأورام المبكرة فربما تكون مستويات الكالسيتونين أعلى بعدة مرات من الرقم السوي لدى مرضى السرطان اللبي المنتشر، علاوة على ذلك فإن المرضى هم أسوياء الكالسيوم الدموي بدرجة متماثلة.

ومع أن الأورام تفرز أشكالاً واسعة من الكالسيتونين مع نقص الفعالية البيولوجية، فغالباً ما تكون مستويات الكالسيوم الموحودي (Monomeric) عالية أيضاً.

ما طريقةُ استقصاء عائلات المصابين بالسرطانة الدرقية اللبية؟

يجب أن تستقصى العائلات التي تحمل الطفرات RET من أجل السرطانة الدرقية اللبية ومن أجل الأورام المتشاركة التي تحدث في النمطين A٢ و B٢ من التنشؤ الصماوي العديد، والطريقة المعهودة للاستقصاء هي تحديد مستويات الكالسيتونين بعد إعطاء البنتاغاسترين أو الكالسيوم في الأشكال العائلية من السرطانة اللبية.

ربما تستعرف الاستجابة المبالغ فيها لاختبار التحريش الأورام داخل الدرقية البروءة الصغيرة لدى الأفراد العديمي الأعراض، وربما تستعرف أيضاً الحالات المحتملة الخباثة التي تدعى فرط تنسج الخلية C. إن استئصال الدرقية عند هذه النقطة ربما ينقذ الحياة، ومع ذلك فإذا كان الاختبار البدئي طبيعياً فإن إعادته بفاصل سنوي تقريباً حتى سن الثلاثين هو أمر مطلوب، بالإضافة لذلك يجب أن تسجل كل من الإيجابية الكاذبة والسلبية الكاذبة في الاستجابة لاختبار التحريش، ويجب إجراء الاختبار في النمط B٢ من التنشؤ الصماوي العديد للأعمار الشابة الصغيرة لاستعراف التنشؤات العدوانية التي تحدث في هذه المتلازمات.

هل توجد طريقة للتشخيص الجيني للسرطانة الدرقية اللبية؟

أصبح التشخيصُ الجزيئي الجيني للسرطانة اللبية الدرقية ممكناً الآن. ويمكن استقصاء الأطفال عند الولادة في الأسر التي تعرف فيها طفرات RET، باستعمال الحمض الريبي النووي المَنْزوع الأوكسيجين الجيني (genomic DNA).

ويمكن أن ننفذ استئصال الدرقية المبكر لدى حاملي هذه الخلة، ويمكن أن نتخلى عن الفحوص الإضافية لدى أعضاء العائلات السليمة وراثياً.

إن توقيت استئصال الدرقية الوقائي لدى حملة طفرات RET العديمي الأعراض سيبقى رغم ذلك محفوفاً بالشك.

ولما كان العدد محدود في طفرات RET التي تسبب أكثر ٩٥٪ من السرطانات

الدرقية اللبية الموروثة وأقل من ٢٥٪ من الآفات الفرادية فإن الممارسة ستكون جيدة خلال استقصاء المرضى خلال مختبر مرجعي تجاري .

هل تستلزم السرطانةُ الدرقية اللبية الفرادية الاستقصاء عند عائلات المصابين؟

تستلزم السرطانةُ الدرقية اللبية الفرادية أيضاً دراسات عائلية بدرجة واضحة ، إذ إن أكثر من ٢٥٪ من الحالات الجديدة ربما تكون بالواقع المستلفتات(للعائلة التي ينتمي إلى أحد المتلازمات العائلية .

وكما في الحالات العائلية المعروفة يمكن للاستقصاء أن يكمل باختبار التحريش لاستجابة الكالسيتونين عند الأقارب من الدرجة الأولى أو بالاختبارات الورمية والحمض الريبي النووي المَنْزوع الأوكسيجين المجيني (Genomic DNA) لطفرات RET في المريض ، قد يثبت استعراف الطفرات في النسيج الورمي فقط أن الطفرة جسدية ولذلك سيكون الورم فرادياً .

ربما يثبت استعراف طفرات RET نفسها في الورم والحمض الريبي النووي المَنْزوع الأوكسيجين المجيني (Genomic DNA) تشخيص الشكل العائلي للاضطراب ، وربما يستلزم استقصاء دقيقاً للعائلة .

الفصل الرابع عشر

فرط الكالسيوم في الدم ...هل تعرف أسبابه؟
HYPERCALCEMA

ما الملامح السريرية الذي يتصف بها فرط الكالسيوم في الدم؟

يرافق حالةَ فرط كالسيوم الدم عددٌ من الأعراض والعلامات ومنها :

آثار الجهاز العصبي المركزي مثل النوام والاكتئاب والذهان والرنح والذهول والسبات .

وآثار عصبية عضلية مثل الضعف واعتلال العضل الداني وفرط الضغط .

وآثار قلبية وعائية مثل فرط ضغط الدم وبطء القلب (وفي آخر الأمر توقف الانقباض) وقصر الفاصلة QT في تطيط القلب الكهربي .

وآثار كلوية مثل الحصيات ونقص الترشيح الكبيبي والبوال والحماض المفرط كلوريد الدم والكلاس الكلوي .

وآثار معدية معوية مثل الغثيان والقيء والإمساك وفقد الشهية .

وموجودات عينية مثل اعتلال القرنية الشريطي والتكلس النقيلي المجموعي .

يمكن تذكر هذه المعقدات من الموجودات السريرية بعبارة باللغة الإنجليزية فيها نوع من السجع تساعد الذاكرة وتجمع علامات فرط كالسيوم الدم وأعراضه ، وهي :

(“stones, bones,abdominal groans, and psychic moans”)

وتعني باللغة العربية :

(حصياتٌ، عظامٌ، تأوهاتٌ بطنيةٌ، عويلٌ نفسيٌّ).

ما الآليات التي تسبب فرط كالسيوم الدم؟

مع أن العديد من الاضطرابات تتشارك مع فرط كالسيوم الدم، ولكنها تستطيع أن تحدث فرط كالسيوم الدم عبر عدد محدود من الآليات فحسب وهي:

- زيادة ارتشاف العظم.
- زيادة الامتصاص المعدي المعوي للكالسيوم.
- زيادة الإفراغ الكلوي للكالسيوم.

مع أن أي آلية منها ربما تكتنف في مريض مفترض فإن الملمح المشترك من الناحية العملية في جميع اضطرابات فرط كالسيوم الدم هي تسارع ارتشاف العظم.

أما متلازمة اللبن والقلوي فتتميز أنها الوحيدة من اضطرابات فرط كالسيوم الدم التي لايؤدي ارتشاف العظم دوراً فيها.

كيف يدافع الجسم ضد فرط كالسيوم الدم؟

الملمح المركزي للدفاع ضد فرط كالسيوم الدم هو كبت إفراز هرمون الدريقة (PTH)، مما ينقص ارتشاف العظم وينقص إنتاج $1.25(OH_2D_3)$ في الكلية. وبذلك يتثبط امتصاص الكالسيوم ويزداد فقدان الكالسيوم البولي.

تؤدي الكلية دور المفتاح في الاستجابة التلاؤمية لفرط كالسيوم الدم كطريق وحيد للانطراح الصافي للكالسيوم، ويزداد مستوى إفراغ الكلية للكالسيوم بدرجة واضحة بوساطة الآثار المتآلفة لزيادة الحِمل الراشح من الكالسيوم وكبت هرمون الدريقة (PTH).

ومع ذلك فإن المريض الذي يعول على كليتيه في إفراغ حِمل الكالسيوم الزائد يتأرجح بين المخاطر، إذ يضعف الترشيح الكبيبي بوساطة فرط كالسيوم الدم وتتناقص القدرة على التركيز البولي ويتأهب المريض للتجفاف وربما يتصادم ضعف النشاط

العقلي مع إتاحة السوائل، وربما يؤهب الغثيان والقيء بدرجة إضافية للتجفاف والآزوتيمية الكلوية، وتتعرض تصفية الكالسيوم للخطر في القصور الكلوي مما يؤدي إلى انحدار حلزوني.

ولذا فعندما يتوطد فرط كالسيوم الدم فإن عدة حالات منه تصبح دائمة بذاتها أو تتفاقم من خلال الحلقة المعيبة لفرط كالسيوم الدم، والبديل الوحيد لطريق الاطّراح البولي للكالسيوم من السوائل خارج الخلية هو ترسيبه كفسفات الكالسيوم أو كأملاح أخرى في العظم والنسج الرخوة، يلاحظ تكلس النسج الرخوة بوساطة حمل الكالسيوم الكتلي مع حمل الفسفات الكتلي كما في الإصابات الهرسية ومتلازمات الحيز وعندما تضعف الوظيفة الكلوية بدرجة واضحة.

ما أسباب فرط كالسيوم الدم؟

ثمة العديد من مسببات فرط الكالسيوم في الدم وهي:

- **فرط الدريقات الأولي وله أربعة أنماط فرعية هي:** الفرادي. والمتشارك مع النمط ١ أو النمط A٢ من التنشؤ الصماوي العديد والعائلي وبعد زرع الكلية.
- **أشكال متفاوتة من فرط الدريقات الأولي** وينجم عن عدة أسباب هي: فرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم. والمعالجة بالليثيوم. وفرط الدريقات الثالثي في الفشل الكلوي المزمن.
- **الخباثات:** ومنها فرط كالسيوم الدم الخلطي في الخباثة. أو الناشيء عن البروتين المتصل بهرمون الدريقة (الأورام الصلبة، متلازمة ابيضاض الدم بالخلية التائية عند البالغين)، أوالناشئ عن $1.25(OH)_2D$ (اللمفومات)، أو الناشئ عن الإفراز المنتبذ لهرمون الدريقة (PTH) (نادرة). أوفرط كلس الدم الحال للعظم الموضعي (ورم النقي المتعدد، ابيضاض الدم، اللمفومة).
- **الساركوئيد وسائر الآفات الورمية الحبيبية**

- **الاعتلال الصماوي ومنه:** التسمم الدرقي، وقصور الكظر، وورم القواتم، والفيبوما.
- **المحرض دوائياً** كما يحدث في التسمم بالفيتامين آ، أو التسمم بالفيتامين د، أو بعد استعمال المدرات الثيازيدية، أو الليثيوم، أو متلازمة اللبن والقلوي، أو بعد استعمال الإستروجينات، أو الإندروجينات، أو التاموكسيفين (في سرطان الثدي).
- **التثبيت والمكوث الطويل في الفراش.**
- **الفشل الكظري الحاد.**
- **فرط كالسيوم الدم المجهول السبب.**
- **فرط كالسيوم الدم وحدات الرعاية المركزة.**
- **اضطرابات بروتينات المصل.**

ما التشخيص التفريقي في فرط كالسيوم الدم؟

يبنى التشخيصُ التفريقي بحسب أسباب فرط كالسيوم الدم. وأما فرط الدريقات الأولي كمادة تطبيقية فقد يتوزع إلى فئات، والشيء المهم كذلك أن فرط الدريقات هو أشيع سبب لفرط كالسيوم الدم إلى حد بعيد وله ملامح متميزة من الناحية الفيزيولوجية المرضية، ولذا فإن الخطوة الأولى في التشخيص التفريقي هي تعين هرمون الدريقة (PTH) باستعمال مقايسة هرمون الدريقة (PTH) السالم، إن كان مستوى هرمون الدريقة (PTH) عالياً أي غير ملائم لفرط كالسيوم الدم فإنه يتطلب قليلاً من الدراسات التشخيصية المكثفة الإضافية عدا عن دراسة الأشكال المتفاوتة من فرط الدريقية، فإن كان مستوى هرمون الدريقة (PTH) مكبوتاً فإنه يجب التصرف للبحث عن الكيانات الأخرى، يمكن تشخيص معظم الكيانات المسببة لفرط كالسيوم الدم بسهولة بوساطة ملامحها المتميزة.

الفصل الخامس عشر

معالجة فرط كالسيوم الدم

ما التدبير البدئي في معالجة فرط كالسيوم الدم؟

يتألف التدبيرُ البدئي لفرط كالسيوم الدم من تقدير حالة تميه المريض وتعويض السوائل عند الضرورة بمحلول ملحي.

ما المرمى الأول في معالجة فرط كالسيوم الدم؟

إن المرمى الأول هو ترميم الوظيفة الكلوية التي غالباً ماتضعف في فرط كالسيوم الدم بسبب نقص الترشيح الكبيبي والتجفاف، يضعف فرط كالسيوم الدم قدرة التركيز البولي ممايؤدي للبوال، وفي الوقت نفسه ينقص المحسّ (senserium) مما ينقص حس العطش، وحالما تستعاد وظائف الكلية فإن الإفراغ الكلوي للكالسيوم يعزز بدرجة إضافية بوساطة تحريضه بالمدرات الملحية لأن معظم الكالسيوم الراشح يعاد امتصاصه بوساطة الانسياب الكتلي (bulk flow) على طول النبيب الداني مع كلوريد الصوديوم، وتزيد المدرات الملحية إفراغ الكالسيوم بدرجة واضحة، ومع ذلك فإن المدر الملحي القوي سيحرض أيضاً الفقدان البولي الهام في البوتاسيوم والمغنيزيوم ويجب تضبيطهما وتعويضهما عند الضرورة.

ما الخيار الدوائي الأول في المعالجة المزمنة لفرط كالسيوم الدم؟

بعد المرحلة البدئية، يجب أن نحرص على إيجاد المعالجة المزمنة الملائمة، ومن المهم أن نبدأ المعالجة المزمنة باكراً بعد دخول المستشفى، لأن العديد من أنفع العوامل يتطلب خمسة أيام ليبدأ تأثيره الكامل.

والخيار الدوائي الأول لمعظم المرضى هو باميدرونات الصوديوم الثنائية (Pamidronate Disodium) وهو من الفسفونات الثنائية (Bisphonates) التي تفعل بوساطة ارتشاف العظم المثبط لناقضات العظم، والجرعة البدئية ٦٠-٨٠ ميلي غراماً بالتسريب الوريدي من ٤-٢٤ ساعة، يصبح المصل سوي الكالسيوم لدى أكثر من ٩٠٪ من مرضى الخباثات المصحوبة بفرط كالسيوم الدم وذلك بعد تسريب ٩٠ ميلي غراماً من الباميدرونات، ومع ذلك لن يصل مستوى الكالسيوم في المصل إلى الحضيض إلا بعد ٤-٥ أيام من الإعطاء. وربما يستمر أثر الباميدرونات المخفض لكالسيوم الدم من أسبوع إلى ٦ أسابيع؛ ويمكن بعدئذ تنفيذ المعالجة ثانيةً.

ما التأثيرات الجانبية لاستعمال الباميدرونات في معالجة فرط كالسيوم الدم؟

إن الحمى العابرة والألم العضلي يحدثان لدى ٢٠٪ من المرضى، وتحدث زيادة الكرياتينين في المصل (أكثر أو تساوي ٠,٥ ميلي غرام / ديسي ليتر) لدى ١٥٪ من المرضى، يجب استعمال الباميدرونات بحذر ويجب إنقاص الجرعات عندما تتجاوز القيمة القاعدية للكرياتينين في المصل ٢,٥ ميلي غرام / ديسي ليتر.

ما الأدوية الإضافية التي تستعمل في معالجة فرط كالسيوم الدم الوخيم؟

ربما يتعين استعمالُ العوامل المضادة للارتشاف الثانويةلبضعة أيام لدى مرضى فرط كالسيوم الدم الوخيم، وكذلك القصور الكلوي الحرون على تعويض السوائل، بينما نترقب الأثر الدوائي الكامل للباميدرونات، ولهذه الغاية ربما يعطى الكالسيتونين السلموني التخليقي بجرعات من ٤-٨ وحدات دولية / كيلوغرام تحت الجلد كل ١٢ ساعة. وهذا مساعد نافع كثيراً، ولكن معظم المرضى يصبحون حرونين على الكالسيتونين تماماً خلال بضعة أيام، ولذا لا يعدُّ الكالسيتونين ملائماً للاستعمال المزمن.

إن استعمال عامل مضاد للارتشاف في آن واحد مع المدرات الملحية يعالج فرط كالسيوم الدم بأسلوبين معاً.

هل توجد بدائل للباميدرونات في معالجة فرط كالسيوم الدم؟

تتاح عواملُ أخرى بجانب الباميدرونات وربما تكون هامة، ومن بين أكثرها فائدة البليكاميسين (Plicamycin) الذي كان يدعى سابقاً الميثراميسين (Mithramycin). وهذه المضادات الحيوية السامة للخلايا لها توجه لناقضات العظم وهي مثبطة فعولة للارتشاف العظمي. تعطي وريدياً بجرعات أعلى من ٢٥ ميكروغرام / كيلوغرام، ينقص الكالسيوم المصلي خلال ٢٤ ساعة ويصل إلى الحضيض بعد ٤٨-٧٢ ساعة. ثم قد تكرر المعالجة بفواصل أسبوعية عند الضرورة.

يجب أن نكون حذرين، لأن البليكاميسين يميل للتسبب بالسمية الكبدية والكلوية وسمية نقي العظم، التي تستلزم إنقاص الجرعات أو حذف العلاج تلقائياً. ولهذا السبب ينبغي للمرء أن يستعمل الباميدرونات ربما بتوليفة مع الكالسيتونين، وبدرجة قوية في كالسيوم الدم الوخيم وأن يحتفظ بالمعالجة بالبليكاميسين للمرضى الذين يفشل علاجهم بذلك التدبير.

ما أنواع العوامل الأخرى المضادة للارتشاف التي تساعد في معالجة فرط كالسيوم الدم؟

تتضمن بقية العوامل المضادة للارتشاف المتاحة لمعالجة فرط كالسيوم الدم (biphosphonate etidronate disodium) إيتيدرونات الفسفونات الثنائية الصوديوم ونيترات الغالّيوم (gallium nitrate) ويتطلب كل من هذين العاملين إعادة الإعطاء الوريدي كل ٣-٥ أيام وليس لأي منها فعالية الباميدرونات، ولذلك قل استعمالهما في الوقت الحاضر.

متى تستعمل القشرانيات السكرية في معالجة فرط كالسيوم الدم؟

إن إعطاء القشرانيات السكرية هو الخط العلاجي الأول لفرط كالسيوم الدم في مرضى ورم النقي المتعدد واللمفومة والساركويد أو التسمم بالفيتامين د أو الفيتامين آ، والقشرانيات السكرية مفيدة أيضاً لدى بعض مرضى سرطانة الثدي، ومع ذلك فإن لها استعمالاً ضئيلاً في أكثر المرضى الآخرين بالأورام الصلبة وفرط كالسيوم الدم.

الفصل السادس عشر

فرط الدريقية الأولي ...مرض بلا أعراض !

ما المقصود بفرط الدريقية الأولي؟

فرطُ الدريقية الأولي هو اضطراب بفرط كالسيوم الدم ينشأ عن الإفراز المفرط لهرمون الدريقة (PTH). وبحلول التحري المتعدد الأطوار لكيمياويات المصل أصبحنا نميز أن فرط الدريقية الأولي هو شائع وعادة ما يكون اضطراباً عديم الأعراض، إن وقوعاته ٤٢ لكل ١٠٠،٠٠٠ تقريباً أما انتشاره فهو أكثر من ٤ لكل ١٠٠٠ إمرأة فوق الستين من العمر، إن فرط الدريقية الأولي بصفة تقريبية أكثر شيوعاً عند النساء بمرتين أو ثلاث مرات من الرجال، تحدد ملامحه السريرية مظاهر فرط كالسيوم الدم بطرق عديدة.

ما أسباب فرط الدريقية الأولي؟

ينشأ فرط الدريقية الأولي عن ورم غدي دريقي مفرد في حوالي ٨٪ من الحالات، وعن فرط التنسج الأولي للدريقات في حوالي ١٥٪، إن السرطانة الدريقية سبب نادر لفرط الدريقية، وتقدر من ١-٢٪ من الحالات.

وغالباً ماتتميز السرطانة الدريقية قبل الجراحة لأنها تتجلى بالفرط الوخيم في كلس الدم أو بالكتلة العنقية القابلة للجس، ربما يحدث فرط الدريقية الأولي كجزء من ثلاثة اعتلالات صماوية عائلية مختلفة على الأقل، وجميعها ذات خلة صبغية جسدية سائدة وجميعها أيضاً تسبب فرط التنسج الدريقي في الغدد الأربعة، وتتضمن النمط ١ والنمط A٢ من التنشؤ الصماوي المتعدد MEN وفرط الدريقية المنعزل.

ما الأصل الجيني للورم الغدي الدريقي؟

يمتلك الورم الغدي الدريقي أصلاً نسيلياً، مما يشير إلى أنه يمكن تقفي الطفرة المكونة للورم في خلية سلف مفردة، استُعْرِفَ قليل من هذه الطفرات أو نسبت بصفة غير نهائية للموضع الجيني، تمتلك حوالي ٢٥٪ الأورام الغدية الدريقية خبناً (deletion) صبغياً يكتنف الصبغي q12-13١١، الذي يقصى الجين (MENIN) المفترض الكابت للورم من خلاله، وإن فقدان البروتين MENIN هو فقدان الجين الكابت للورم عند الموضع الذي يسبب الأورام الدريقية والنخامية والبنكرياسية في متلازمة التنشؤ الصماوي العديد (MEN1)، إضافةً لذلك يتكشف ٤٠٪ من الأورام الغدية الدريقية عن فقدان أليلي في الصبغي [1p(1p32 pter)].

هل توجد مواضع جينية أخرى متورطة بالأورام الغدية الدريقية؟

يتورط موضع هام آخر على الصبغي ١١ في حوالي ٤٪ من الحالات الفرادية تقريباً من الأورام الغدية الدريقية التي تكتنف الجين الورمي *PRAD1*، كانت المراتبة الصبغية موجودة بالتوضيح البدئي لهذه الآلية الإمراضية. ويجلب انقلابُ قطعة الصبغي ١١ الجينة *PRAD1* المنظمة للدورة الخلوية لتصبح تحت سيطرة معزاز جينة هرمون الدريقة، هذه المراتبة تنشأ عن الإفراط الواضح في تعبير *PRAD1* في الغدة الدريقية.

ترمّز الجينة *PRAD1* البروتين المنظم للدورة الخلوية أي "السيكلين D" وهو الذي يعبَّر بصفة سوية عند المستوى العالي من الطور G1 للدورة الخلوية ويسمح للخلية أن تدخل إلى طور الانقسام التفتلي من الدورة، ولذا يؤدي الاضطراب الدريقي النوعي في تنظيم الدورة الخلوية إلى التكاثر الشاذ.

ما أنماط فرط الدريقية؟

يحدث فرط الدريقية تلقائياً على حساب ١٢-١٥٪ من حالات فرط الدريقية الأولي وكجزء من الأشكال الثلاثة للاعتلالات الصماوية العائلية، وهي النمط ١

والنمط A٢ من التنشؤ الصماوي المتعدد MEN وفرط الدريقية المنعزل ، كان ينظر إلى فرط التنسج الدريقي تقليدياً كمثال لفرط التنسج الحقيقي وكتمدد متعدد النسائل لعدد من الخلايا ، يحصل هذا في النسج الصماوية الأخرى عندما يتجلى الهرمون الاغتذائي بالزيد (EXCESS) ، ومثال ذلك يحدث زيد الهرمون الموجه لقشرة الكظر(ACTH) فرطاً في التنسج الكظري الثنائي الجانب .

ما الصلة بين الجينة menin وبين الأنماط المختلفة لفرط الدريقية الأولي؟

لقد نقح التحليل الجزيئي هذا المنظر ، إذ ينجم النمط ١ من التنشؤ الصماوي العديد عن غياب مورث لأليل واحد من الجينة menin التي يعتقد أنها تعمل كجينة كابحة للورم ، إن الطفرات الجسدية التي تنشأ عن فقدان الوظائف الأليلية الأخرى تنتج الأورام في النسج الصماوية عندما تكون الجينة معبّرة ، من هذه الوجهة ، وقد تحاسب الطفرات الجسدية المتعددة المراكز عن حدوث فرط الدريقية في الغدد الأربعة .

ما الصلة بين الجينة *RET* وبعض أنماط فرط الدريقية الأولي؟

يفترض أن حدوث فرط التنسج الدريقي في النمط ٢ من التنشؤ الصماوي العديد هو نتيجة تعبير الطفرات المتنشطة للجينة *RET* في الغدد الأربعة ، والمدهش أنه ظهر مؤخراً أن أغلبية الغدد المصابة بفرط التنسج الدريقي العفوي هي أحادية النسيلة . مما يقتضي ضمناً أنها تنشأ عن خلية سلف مفردة كنتيجة للطفرة الجسدية بصفة الافتراض ، ربما يوجد هرمون اغتذائي دريقي كلجينة مستقبلة *RET* في بعض حالات فرط التنسج الدريقي ، وزيادة سرعة التفتل في الغدد المفرطة التنسج يؤهب للطفرات النسيلية المكونة للورم .

ما الصلة بين الجينة *RB* والسرطانات الدريقية؟

تتكشف السرطانات الدريقية كثيراً عن فقدان الجينة *RB* الكابحة للورم في الورم الأرومي الشبكي وهي منظم آخر للدورة الخلوية . أظهر العديد من السرطانات الدريقية فقداناً لكابتة أخرى للورم وهي الجينة *P53*. لا تحدث الطفرات في *RB* و*P53*

بدرجة شائعة في الأورام الغدية الدريقية، في حين أن فقدان إحدى هاتين الكابتتين الورميتين أو كلاهما هو الغالب في أنواع أخرى عديدة من السرطانات، لذا يبدو أن هذه الشذوذات في السرطانة الدريقية على حساب درجة عدوانيتها. يبدو أن عدة جينات ورمية دريقية مرشحة قد أقصيت بالدراسة الجزيئية.

ما الأعراض والعلامات في فرط الدريقية الأولي؟

تطور التقديمُ السريري النموذجي لفرط الدريقية الأولي كثيراً خلال العقدين الماضيين عندما اكتشف المرض بدرجة متزايدة بوساطة التحري المتعدد الأطوار الذي يتضمن تعين مستويات الكالسيوم المصلية، وقد أصبح الانخفاض واضحاً في تواتر الأعراض والعلامات المعهودة في فرط الدريقية الأولي، وهي المرض الكلوي أي حصيات الكلية ونقص الوظيفة الكلوية وأحياناً الكلاس الكلوي وكذلك آفة العظم المعهودة (الكلاسيكية) في فرط الدريقية أي التهاب العظم الليفي الكيسي، والواقع إن حوالي ٨٥٪ من المرضى الموجودين اليوم لايمتلكون المظاهر الكلوية أو العظمية لفرط الدريقية ويشاهدون إما بلا أعراض أو بالحد الأدنى من الأعراض وبالوقت نفسه أصبحنا نميز مظاهر رقيقة لفرط الدريقية لدى بعض المرضى، ويتجلى هذا بعدد من الأسئلة حول دور الجراحة الدريقية في فرط الدريقية الأولي.

ما المقصود بداء العظم الدريقي؟

إن المرض العظمي المعهود في فرط الدريقية هو التهاب العظم الليفي الكيسي، وقد كان شائعاً فيما مضى، يحدث هذا الاضطراب الآن لدى أقل من ١٠٪ من المرضى. يسبب التهاب العظم الليفي الكيسي سريرياً الألم العظمي وأحياناً الكسور المرضية.

أشيع الموجودات المخبرية هي ارتفاع مستوى الفسفاتاز القلوية الذي يعكس التقلب العظمي العالي.

ومن الناحية الهيستولوجية، هناك زيادة في عدد ناقضات العظم الراشفة للعظم وتليف النقي والآفات الكيسية التي ربما تحتوي النسيج الليفي (الأورام البنية) أو السائل الكيسي.

والموجود الشعاعي الأكثر نوعية وحساسية في التهاب العظم الليفي الكيسي هو الارتشاف تحت السمحاق للعظم القشري وأفضل ما يشاهد بأفلام السلاميات العالية الميز، يؤدي إجراء مشابه في الجمجمة إلى منظر الملح والفلفل.

ربما تكون الكيسات العظمية أو الأورام البنية واضحة كآفة حالة للعظم، ربما تكشف الأفلام السنية فقد الصفيحة الصلبة للأسنان، ولكنها لا تعدُ من الموجودات النوعية فهي تشاهد أيضاً في آفات دواعم السن.

هل يسبب فرط الدريقية تخلخل العظم؟

إن العاقبة المهمة الأخرى لفرط الدريقية هي تخلخل العظم. إذ يؤدي فرط الدرقية بأسلوب نموذجي إلى فقدان سائد للعظم القشري على خلاف سائر الاضطرابات المخلخلة للعظم، تصان عموماً كل من الكتلة والقوة الآلية لتربيقة العظم بدرجة جيدة نسبياً، لا يعاني المرضى الذين يتابعون طبياً في فرط الدريقية الأولي الخفيف على الأغلب من فقد العظم المترقي حتى عندما يكونون مخلخلي العظم عند التشخيص، ربما ينجم هذا عن حقيقة أن هرمون الدريقة (PTH) في عدة ظروف يمتلك آثاراً ابتنائية بزيادة الكتلة العظمية في الهيكل العظمي، ومع ذلك يعد تخلخل العظم بوجه عام استطباباً للمعالجة الجراحية لفرط الدريقية الأولي، وتأثيره الحقيقي على المراضة يصعب تقديره الآن.

ما المرض الكلوي الناجم عن فرط الدريقية؟

هذا المرض الكلوي كان شائعاً فيما مضى في فرط الدريقية الأولي، ولكن تحدث الحصيات الكلوية الآن بأقل من ١٥٪ من الحالات، وهي عادة حصيات أوكزالات الكالسيوم، من المنظور السريري للحصيات، يمكن البرهان أن حوالي ٧٪ فقط من حصيات الكالسيوم المشكلة ناجمة عن فرط الدريقية الأولي ويصعب تدبيرها طبياً، وتشكل الحصيات أحد الاستطبابات المتفق عليها لإجراء استئصال الدريقات، نادراً ما

يحدث كلاس الكلية بدرجة واضحة سريرياً، ولكن الفقدان المتدرج لوظيفة الكلية ليس أمراً غير شائع، تستقر الوظيفة الكلوية بعد نجاح استئصال الدريقات.

ومن نواح أخرى يعد قصور الكلية غير المفسر على خلفية فرط الدريقية الأولي استطباباً للجراحة أيضاً بسبب اختطار تقدم قصور الكلية. ربما يسيء فرط كالسيوم الدم المفرط إلى قدرة التركيز الكلوي مسبباً زيادة العطاش والبوال أيضاً.

هل توجد ملامح غير نوعية لفرط الدريقية الأولي؟

مع أن الذهول والسبات يحدثان في فرط الكالسيوم الوخيم فليس من الواضح ما درجة الاختلال الأخف لوظائف الجهاز العصبي المركزي الذي يؤثر في مريض فرط الدريقية الأولي النموذجي.

يحدث النوام والتعب والاكتئاب وصعوبات التركيز وتبدلات الشخصية ويبدو أن بعض المرضى يستفيدون من استئصال الدريقات، وقد يستجيب الذهان الصريح للجراحة بهذا السبب، يشاهد أيضاً الضعف العضلي والتبدلات المميزة في تخطيط كهربية العضل، وهناك دليل مقنع من التجارب السريرية ذات الشواهد أنه يمكن للجراحة أن تحسن من القوة العضلية.

كان يعتقد سابقاً أن وقوع فرط الضغط يزداد في فرط الدريقيةالأولي ولكن الأدلة الأحدث توحي أن الوقوع الممكن التقدير لهذه الفئة من المرضى ربما ليس أكثر من الشواهد العمرية المقارنة ويبدو أن استئصال الدريقات ليس له فائدة هنا.

ويحدث كلٌ من عسر الهضم والغثيان والإمساك كنتيجة لفرط كالسيوم الدم على الأرجح، وربما لا يزداد وقوع المرض القرحي الهضمي.

المظاهر المفصلية لفرط الدريقية الأولي متعددة، يحدث كلاس الغضاريف أي النقرس الكاذب في أكثر من ٥٪ من المرضى ولكن النوبات الحادة للنقرس الكاذب أقل حدوثاً.

ما الموجودات المخبرية في فرط الدريقية الأولي؟

إن فرط كالسيوم الدم هو من الناحية العملية شامل في فرط الدريقية الأولي، ويعتقد أن كالسيوم المصل يتموج أحياناً ضمن المجال السوي العالي، إن إعادة قياس الكالسيوم المصلي على فترة من الزمن لدى مرضى فرط الدريقية الخفيف ربما يلزم للتأكد من الطراز المتقطع لفرط كالسيوم الدم، يرتفع الكالسيوم الإجمالي وأيونات الكالسيوم كلاهما؛ وفي معظم الشواهد السريرية ما من نفع لقياس مستوى أيونات الكالسيوم، وأما المريض النادر المصاب بفرط الدريقية الأولي ذي المستوى السوي للكالسيوم في المصل فعادة ما يصاب باضطراب نوعي مرضي مترافق مما يقيه من فرط كالسيوم الدم، والأشيع هو عوز الفيتامين د، يكون مستوى الفسفور في المصل في المجال السوي المنخفض (أقل من ٣,٥ ميلي غرام / ديسي ليتر)، أو ينخفض أقل من ٢,٥ ميلي غرام / ديسي ليتر بسبب أثر هرمون الدريقة (PTH) على فسفات البول. وربما يتظاهر الحماض الخفيف المفرط كلوريد الدم كفرط في كلوريد الدم.

كيف يشخص فرط الدريقية الأولي مخبرياً؟

يمكن أن يجرى تشخيصُ فرط الدريقية الأولي عند مريض بفرط كالسيوم الدم بتعيين مستوى هرمون الدريقة (PTH) السالم باستعمال المقايسة ذات المقرين، فإن الارتفاع أو المستوى الأعلى السوي لهرمون الدريقة (PTH) هو غير ملائم بدرجة واضحة عند مريض مصاب بفرط كالسيوم الدم ويوطد تشخيص فرط الدريقية (أو أحد الأنواع المتفاوتة لفرط كالسيوم الدم المفرط كلس البول العائلي السليم أو فرط كالسيوم الدم المحدث بالليثيوم). تسمح معولية المقايسة ذات المقرَّين لهرمون الدريقة (PTH) السالم بالتشخيص النهائي لفرط الدريقية الأولي.

هل يحتاج المصاب بارتفاع مستوى هرمون الدريقة للتحريات السرطانية؟

لا يحتاج المريض ذو المستوى العالي من هرمون الدريقة (PTH) لاستقصاء الخباثات النقيلية أو الساركويد ...وغير ذلك. غالباً ما نحصل على تعيين الوظيفة الكلوية والتصوير الشعاعي البسيط للبطن للحصيات الكلوية لاستنباط الإنذار.

الفصل السابع عشر

المعالجة الجراحية لفرط الدريقة

إبحث عن الجراح الذي يعرف مقر الدريقات !

ما طرائق المعالجة في فرط الدريقية الأولي؟

المعالجةُ النهائية لفرط الدريقية الأولي هي الاستئصال الجراحي للدريقات، وتعتمد الخطة الجراحية على سبب فرط الدريقية المعين أثناء الجراحة بوساطة الجراح.

وإذا كشف استقصاء الغدد الأربعة غدة واحدة متضخمة فيمكن نزع هذه الغدة وفحص الغدد الباقية عيانياً وخزعها، إذا كانت الغدد الباقية صغيرة فيرجح تشخيص الورم الغدي عندئذ، أما إذا وجدت الضخامة الغدية المتعددة فيرجح تشخيص فرط التنسج الدريقي.

هل تستأصل جميع الغدد الدريقية في فرط الدريقية الأولي؟

العملية المفضلة هي استئصال ما يعادل ثلاثة غدد ونصف من مجموع الغدة ونترك مايكفي لدرء حدوث نقص كالسيوم الدم.

توجد الأورام الدريقية المزدوجة عند بعض المرضى، واختصاصي الباثولوجيا هو مصدر عون صغير في تمييز مقدار النسيج السوي، إذ إن التشخيص الجراحي المبني على حجم الغدد ومظهرها هو الأساسي.

يرتفع معدل نكس فرط كالسيوم الدم لدى المرضى المصابين بفرط التنسج وخاصة عند أولئك المصابين بإحدى متلازمات التنشؤ الصماوي العديد MEN بسبب الميل

الموروث للنمو الورمي.

يمكن في بعض الحالات نزع بقايا الغدد الدريقية من العنق وإعادة زرع قطعها في عضلات الساعد كي نسمح باستئصال بعض النسيج الدريقي الإضافي بسهولة في وقت لاحق إذا تكرر فرط كالسيوم الدم.

ما دور الخبرة الجراحية في معدلات الشفاء من فرط الدريقية الأولي؟

يرتفع معدل شفاء الورم الغدي الدريقي أكثر من ٩٥٪ بالأيادي المتخصصة، أما معدل النجاح في فرط التنسج الدريقي الأولي فهو أدنى إلى حد ما بسبب الغدد المغفلة ونكس فرط الدريقية في متلازمات التنشؤ الصماوي العديد MEN.

إن ٢٠٪ من الوقوعات هي لفرط كالسيوم الدم الناكس أو المستديم. ومهما يكن فإن استئصال الدريقات صعب جراحياً فالغدة الدريقية السوية تزن حوالي ٤٠ ميلي غراماً فقط وربما تتوضع في أي مكان من العنق أو فوق المنصف وذلك إلزامي ليس فقط لاكتشاف موضع الورم الغدي الدريقي ولكن أيضاً لإيجاد سائر الغدد وتعيين السوي منها.

ما الاختلاطات التي تنجم عن العمل الجراحي لفرط الدريقية الأولي؟

تتضمن الاختلاطات الجراحية ضرر العصب الحنجري الراجع الذي يمر ملاصقاً للمحفظة الدرقية الخلفية، وكذلك الاستئصال غير المنتبه أو إزالة جميع النسيج الدريقي المنتج للقصور الدريقي الدائم، إن وقوع هذه الاختلاطات - بالأيادي الماهرة - هو أقل من ١٪ ومن حزم الأمور أن تجرى الجراحة الدريقية بوساطة أيادي ذات مهارات متخصصة.

ما الطرق الواجبة ماقبل الجراحة لتحديد موضع الغدد الدريقية؟

قد تكون الدراسات السابقة للجراحة لتوضيع الأورام الدريقية بلا قيمة، وكما قال Doppaman في ملاحظة ظريفة: "الدراسة الوحيدة للتوضع التي يحتاجها المريض المصاب بفرط الدريقية هي البحث عن موضع وجود" جراح دريقي خبيرمتمرس "ومع ذلك فإن دراسات التوضع نافعة جداً في الجراحة الدريقية المتكررة التي استؤصل فيها

بعض النسيج الدريقي وتشوه العنق فيها من الناحية التشريحية.

أنجح الإجراءات هو التفريسة السيتاميبية بوساطة $^{99m}T_c$ والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي والفائق الصوت، وبصفة فردية يمتلك كل منها حساسية من ٦٠-٨٠٪ بالأيادي المتمرسة، نسبة النجاح باستعمال توليفة منها ٨٠٪ من الحالات المسجلة على الأقل. ونادراً ما تجرى الدراسات الباضعة مثل تصوير الأوعية وأخذ عينات دموية.

هل يوجد علاج دوائي شاف لفرط الدريقية الأولي؟

لا توجد معالجة طبية نهائية لفرط الدريقية، إن المعالجة بالإعاضة للإستروجين بجرعات عالية (١,٢٥ ميلي غرام للإستروجينات المقرونة أو ٣٠-٥٠ ميكروغرام لإيثينيل الإستراديول) قد تنتج لدى النساء مابعد الإياس نقصاناً وسطياً لكالسيوم المصل من ٠,٥-١ ميلي غرام / ديسي ليتر وستزيد الكثافة المعدنية العظمية، تؤثر المعالجة بالإستروجين على استجابة العظم لهرمون الدريقة (PTH) ولا تهبط مستويات هرمون الدريقة (PTH)، ربما تعطى العوامل المحاكية للكالسيوم التي تنشط المستقبلة الدريقية المحسسة للكالسيوم وهي حالياً قيد التجارب السريرية بديلاً عن الجراحة في المستقبل.

هل يجب معالجة فرط الدريقية الأولي العديم الأعراض؟

تتجلى الحالة العديمة الأعراض نسبياً لدى معظم المرضى بمعضلة حول من يجب أن يخضع منهم للجراحة؟ وللإجابة عن هذا السؤال بأسلوب حاسم ربما يجب أن نعرف أكثر مما نعرفه الآن عن التاريخ الطبيعي لفرط الدريقية الأولي غير المعالج، ومع ذلك يتضح من المشاهدات المدروسة عبر عشرات السنين أن معظم المرضى هم مستقرون مع الأخذ بالحسبان كالسيوم المصل والداء الحصوي والوظيفة الكلوية.

ما علاقة تخلخل العظم بفرط الدريقية الأولي العديم الأعراض؟

تشير البيناتُ الحديثة أيضاً إلى أن تخلخل العظم عندما يتجلى لا يكون مترقياً،

ومن ناحية أخرى عادة ما تكون الجراحة شافية، وبالأيادي المتمرسة ينخفض معدل المراضة في الجراحة، ومع أن الجراحة الدريقية باهظة الثمن ولكن منافع التكلفة مديدة فيها بالمقارنة مع متابعة العلاج الطبي مدى الحياة.

وفضلاً عن ذلك فثمة تحسن واضح في الكثافة العظمية بعد الجراحة ويزداد تعززها على الأقل لمدة خمس سنوات بعد العملية الجراحية، وتبقى هذه التغيرات مستقرة خلال سنوات، يجادل بعض الجراحين أن المتلازمات غير النوعية التي غالباً ما توجد قد تتحسن بالجراحة، ولكن لا توجد تجارب ذات شواهد تنفي الأثر الغفل (placebo) للجراحة كتعليل ممكن لهذه النتائج.

من المرضى الذين يجب أن يخضعوا لعملية استئصال الغدد الدريقية؟

درست مشاورة لوضع إجماع الرأي في معاهد الصحة الوطنية الأمريكية (NIH) في عام ١٩٩٠ قضية الجراحة في فرط الدريقية الأولي وتوصلت إلى التوصيات التالية:

يجب أن يوصى بالجراحة؛ إذا ارتفع كالسيوم المصل بدرجة واضحة (أعلى من ١١-١٢ ميلي غرام / ديسي ليتر[٨، ٢-٣ ميلي مول / ليتر]، أو إذا وجدت نوبات سابقة من فرط كالسيوم الدم المهددة للحياة، أو إذا نقصت تصفية الكرياتينين إلى مادون ٧٠٪ من الطبيعي، أو إذا استعلنت حصية الكلية، أو إذا ارتفع كالسيوم البول بوضوح (أكثر من ٤٠٠ ميلي غرام / ٢٤ ساعة)، أو إذا نقصت الكتلة العظمية فعلياً (أقل من انحرافين معياريين أدنى من الطبيعي بحسب العمر والجنس والعرق ومثال ذلك درجتي Z أدنى من الطبيعي)، أو إذا كان المريض شاباً (أقل من ٥٠ عاماً من العمر وخاصة عند النساء قبل الإياس).

من المرضى الذين يمكن أن يعالجوا معالجة دوائية لفرط الدريقية الأولي بغض النظر عن المشعرات السابقة؟

إن الترصد الطبي لم يدرس ما يلائم المرضى الذين يطلبون الجراحة أو المرضى الذين لا يحتمل أن يذعنوا لجداول المتابعة المديدة أو المرضى المتعايشين مع

علل تعقد تدبير حالاتهم .

وينبغي أن تؤخذ هذه التوصيات بالحسبان مؤقتاً فقد تتطلب تعديلاً عندما يتضح التاريخ الطبيعي لفرط الدريقية الأولي وعندما تتضح نتائج الجراحة ، وعلى سبيل المثال فإن المنافع الجراحية لأجل الكثافة العظمية كانت موجودة في المرضى الذين يلتقون مع معايير معاهد الصحة الوطنية (NIH) للجراحة ، ومن المهم تعيين المنافع المشابهة التي تحدث عندما ينجز استئصال الدريقية في الحالات الأخف .

الفصل الثامن عشر

فرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم

ما سبب فرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم؟

إن السببَ في فرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم هو الطفرات المتعطلة في أحد الأليلات لحاسة الكالسيوم الدريقية، قد تنتج الطفرات الجسدية في حاسة الكالسيوم الدريقية - نظرياً - فرط الدريقية الأولي المنعزل، ولكن يبدو أن مثل هذه الطفرات قد تكون غير شائعة. ومع حدوث فرط التنسج الدريقي في النمط ٢ من التنشؤ الصماوي العديد على نحو مشابه فإن الطفرات *RET* التي تسبب النمط ٢A من التنشؤ الصماوي العديد هي غير شائعة تماماً في الأورام الدريقية الفرادية.

إن فرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم (FBHH) هو أحد متغيرات فرط الدريقية الأولي فكيف يورث هذا المرض؟

يورث هذا المرض كخلة صبغية جسدية سائدة، وهذا الاضطراب مسؤول عن فرط كالسيوم الدم العديم الأعراض مدى الحياة، ويمكن اكتشافه منذ البداية من الحبل السري، وعادة ما يكون فرط كالسيوم الدم خفيفاً (١٠,٥-١٢ ميلي غرام / ديسي ليتر) [٢,٧-٣ ميلي مول / ليتر]، وغالباً مايترافق بالنقص الخفيف في فسفات الدم، يكون مستوى هرمون الدريقة (PTH) سوياً أو قليل الارتفاع. ممايشير إلى نموذج فرط كالسيوم الدم المعتمد على هرمون الدريقة (PTH). الغدد الدريقية سوية الحجم أو قليلة الضخامة.

ما الملامح المخبرية لفرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم؟

الملمح المخبري الأبرز لهذا الاضطراب هو نقص كالسيوم البول، وعادة ما يقل مستوى الكالسيوم في البول عن ٥٠ ميليغراماً / ٢٤ ساعة ونسبة تصفية الكالسيوم/ الكرياتينين أقل من ٠,٠١ وتحسب كما يلي:

$$\frac{\text{كالسيوم البول} \times \text{كرياتينين المصل}}{\text{كالسيوم المصل} \times \text{كرياتينين البول}}$$

نقص كالسيوم البول هو خلَّة كلوية داخلية المنشأ وتدوم حتى عند المريض الذي خضع لاستئصال الدريقية التام. لما كان فرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم (FBHH) هو خلة عديمة الأعراض، فإن أهم دور للتشخيص هو تمييزه عن نموذج فرط الدريقية الأولي وتجنب الجراحة الدريقية غير الضرورية.

ما فائدة الاستئصال الجراحي للدريقات في هذا المرض؟

إذا أنجز استئصال الدريقية تحت التام، فإن كالسيوم المصل سيرجع بدرجة ثابتة قريباً إلى المستويات قبل الجراحة.

ويقاوم هؤلاء الأشخاص محاولات تخفيض الكالسيوم المصلي. وينقلب المرضى القليلو الحظ المصابون بهذا النوع المتفاوت والذين خضعوا لاستئصال الدريقية التام إلى قصور الدريقية ويصبحون معتمدين على الكالسيوم والفيتامين د.

يجب أن يؤخذ التشخيصُ بالحسبان لدى المرضى المصابين بفرط كالسيوم الدم الخفيف الناقص كلس البول نسبياً ومع ذلك فلا يمكن إجراء التشخيص غير الملتبس بأسلوب كيمياوي حيوي لأن مستويات الكالسيوم في المصل والبول ومستويات هرمون الدريقة (PTH) جميعها تكون متوافقة مع فرط الدريقية الأولي النموذجي، الدراسات العائلية ضرورية لإجراء التشخيص.

انتفاذ (النمط الظاهري (phenotype) هو ١٠٠٪ ويصيب أعضاء العائلة المفرطي

كالسيوم الدم طوال الحياة. ولذا لو احتوى المستلفت[٢] هذا الاضطراب، فإن كل قريب من الدرجة الأولى سيحوز حظاً بنسبة ٥٠٪ في الإصابة بفرط كالسيوم الدم السليم.

ما السبب في فرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم (FBHH)؟

إن السبب في معظم حالات فرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم (FBHH) هو فقد وظيفة الطفرات في مستقبلة الكالسيوم الدريقية، يبدل فقد وظيفة أحد المستقبلات الوظيفية للأليل نقطة التضبيط لتثبيط إطلاق هرمون الدريقة (PTH) نحو الأيمن. مما ينتج فرط كالسيوم الدم.

وتعبر المستقبلة عن نفسها في الكليون الكلوي القاصي عندما تنظم إفراغ الكالسيوم من الكلية. ينتج عددٌ كبير من مختلف الطفرات النقطية في مستقبلة الكالسيوم النمطَ الظاهري من فرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم (FBHH) ولذا فإن الاختبارات الجينية الجزيئية البسيطة غير عملية للتشخيص في الوقت الحاضر.

ربما يرث الأطفالُ من أبوين مصابين بهذا الاضطراب الأليل الطافر من كل من الأب والأم، مما ينتج فرط كالسيوم الدم الوليدي الوخيم وهو اضطراب مهدد للحياة ينتج فيه فرط الدريقية الوخيم بسبب فشل استشعار الكالسيوم خارج الخلايا مما يتطلب استئصال الدريقية باكراً بعد الولادة.

هل تسبب متلازمات التنشؤ الصماوي العديد MEN Syndromes فرط الدريقية؟

كما نوهنا قبل ذلك فإن فرط الدريقية الأولي هو ملمح في كل من النمط ١ والنمط A٢ من التنشؤ الصماوي العديد.

ما الآلية الوراثية في متلازمة التنشؤ الصماوي العديد من النمط ١؟

إن انتفاذ فرط الدريقية الأولي في النمط ١ من التشؤ الصماوي العديد هو أكثر من

---

(٢) المستلفت Proband هو أول ما يستلفت النظر إلى مرضٍ يصيب عدة أفراد.

٩٠٪ في عمر الأربعين، ويعتقد أن مرضى متلازمة النمط ١ من التنشؤ الصماوي العديد يورثون فقداناً في وظيفة الطفرات الإنتاشية للجينة الكابتة للورم *MENIN* على الصبغي 11q12-13، *MENIN* هو البروتين النووي الذي يبدو أنه يتدخل بوساطة JunD، وينتمي لعائلة API من عوامل الانتساخ، إن الخبن الصبغي من خلال التفتل في الخلية الدريقية الذي ينشأ عن فقدان الأليل المتبقي في هذه الخلية؛ قد يلغي آلية تضبيط النمو الخلوي، ويسمح بالتوسيع الانتساخي لنسلها لتعميم الورم الدريقي. وبآلية مشابهة أيضاً يبدو أنه يعمل في الأجزاء الصغيرة من الأورام الغدية الدريقية الفرادية بوساطة الأخبان (deletion) في 11q12-13.

ما الآلية الوراثية في متلازمة التنشؤ الصماوي العديد من النمط A٢؟

إن انتفاذ[٣] فرط الدريقية الأولي في النمط A٢ من التنشؤ الصماوي العديد هو حوالي ٣٠٪، وينشأ الاضطراب عن الطفرات المتنشطة في الجينة *RET* وهي مستقبلة عامل نمو التيروزين كيناز. من الواضح أن منتج الجينة *RET* هو أقل أهمية لنمو الدريقات من منتج الخلية الدرقية C.

ما علاج متلازمات التنشؤ الصماوي العديدMEN Syndromes؟

لما كان انتفاذ فرط الدريقية الأولي ينخفض بدرجة معتدلة ولماكان النمط A٢ من التنشؤ الصماوي العديد وهوصنف منفصل لطفرات *RET* ينتج السرطانة اللبية وورم القواتم ونادراً جداً فرط الدريقية الأولي. فإن معالجة فرط التنسج الدريقي في النمط ١ من التنشؤ الصماوي العديد وفي النمط A٢ من التنشؤ الصماوي العديد هي استئصال الدريقات تحت التام، معدل النكس هو أعلى من فرط التنسج الدريقي الفرادي إذ قد يناهز ٥٠٪ في النمط ١.

---

(٣) انتفاذ Penetrance أي قدرة الجينة على التعبير الوراثي.

الفصل التاسع عشر

فرط كالسيوم الدم المحدث بالأدوية

الليثيوم ذلك الدواء النفسي ما علاقته بفرط الكالسيوم في الدم؟

يبدل كل من المرضى والخلايا الدريقية المعزولة المتعرضين لليثيوم خارج الخلوي نقطة التضبيط (set-point) لتثبيط إفراز هرمون الدريقة (PTH) إلى الأيمن، يسبب ذلك فرط كالسيوم الدم بدرجة سريرية وارتفاع مستوى هرمون الدريقة (PTH) أو يصبح قابلاً للكشف، تنتج المعالجة بالليثيوم أيضاً فرط كالسوم البول ولذا تنتج النسخة المظهرية المفترضة لفرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم (FBHH).

ما نسبة المرضى الذين يصابون بفرط كالسيوم الدم الناجم عن المعالجة بالليثيوم؟

معظم المرضى الذين يعالجون بمستويات من الليثيوم في الاضطرابات الوجدانية الثنائية القطب قد يصابون بزيادة طفيفة في مستوى الكالسيوم المصلي، وأكثر من ١٠٪ منهم سينتابهم الفرط الخفيف في كالسيوم الدم بوساطة مستويات هرمون الدريقة (PTH) الطبيعية العالية أو المرتفعة قليلاً.

وربما تفضح المعالجة بالليثيوم فرط الدريقية الأولي المستبطن، ومن الصعب أن نشخص فرط الدريقية الأولي لدى مريض معالج بالليثيوم، والانقطاع المؤقت للعلاج بالليثيوم يعد عندئذ خطراً من الناحية العملية.

ومع ذلك فإن أرجحية فرط الدريقية الأولي المستبطن تكون عالية عندما يصبح

مستوى الكالسيوم في المصل أعلى من ١١,٥ ميلي غرام / ديسي ليتر ، ويجب أن يبنى قرار الشروع بالجراحة من تلك المعايير السريرية ، ولسوء الحظ فإن العلاج الجراحي لفرط الدريقية نادراً ما يحسن الحالة السيكولوجية المستبطنة .

هل تسبب مدرات البول الثيازيدية THIAZIDE DIURETIC فرطاً في كالسيوم الدم؟

يمكن أن ينتج إعطاء الثيازيدات والمدرات ذات الصلة بها مثل الكلورتاليدون والميتازولون والإندابامايد زيادة في كالسيوم المصل والتي لن تكون على حساب تركز الدم تماماً .

عادة مايكون فرط كالسيوم الدم خفيفاً وعابراً ، ويستقر لمدة أيام أو أسابيع ، ويدوم طويلاً أحياناً ، يمكن أن يفاقم إعطاء الثيازيد أيضاً من تأثيرات فرط الدريقية الأولي المستبطن ، وبالواقع كان إعطاء الثيازيد يستعمل سابقاً كاختبار التحريش لفرط الدريقية لدى مرضى فرط كالسيوم الدم الحدي (بين بين) ، وقد ينكشف أن معظم المرضى المصابين بفرط كالسيوم الدم المستديم هم مصابون بفرط الدريقية الأولي على الرغم مما يتلقونه من الثيازيدات .

ما دورُ فرط الفيتامين د في التسبب بفرط كالسيوم الدم؟

ربما يحدث فرطُ كالسيوم الدم لدى الأفراد الذين يبتلعون جرعات كبيرة من الفيتامين د في المعالجة الدوائية أو على شكل حادثي ومثال ذلك بعض ما سجل عن شذوذات مكملات منتجات اللبن بالفيتامين د .

وتتضمن العلامات البدئية والأعراض في التسمم بالفيتامين د الضعف والنوام والصداع والغثيان والبوال التي يمكن عزوها إلى فرط كالسيوم الدم وفرط كالسيوم البول ، قد يحدث التكلس المنتبذ وخاصة في الكليتين مما يتسبب بتحصي الكليتين والكلاس الكلوي وتتضمن المقرات الأخرى الأوعية الدموية والقلب والرئتين والجلد . ويبدو أن الأطفال حساسون إلى حد بعيد للتسمم بالفيتامين د وربما يطورون

التصلب العصيدي المنتشر والتضيق فوق الصمام الأبهري والحماض الكلوي .

فرط الفيتامين د سهل التشخيص بوساطة مستويات 25-(OH)D المصلية العالية ، لأن تحويل الفيتامين د إلى 25-(OH)D ليس محكم التنظيم ، وبالعكس فغالباً ماتكون مستويات $1.25(OH)_2D$ سويةً ولكن ليست مكبوتة ، وهذا يعكس التنظيم الارتجاعي المتوقع لإنتاج $1.25(OH)_2D$ بوساطة ارتفاع الكالسيوم ونقصان مستويات هرمون الدريقة (PTH) ، تزداد مستويات $1.25(OH)_2D$ الحرة - عندما تكون القياسات موجودة - وهذا ينشأ جزئياً عن مستويات 25-(OH)D العاليةالتي تزيح $1.25(OH)_2D$ عن البروتين المرتبط بالفيتامين د (DBP) مما يرفع نسبةَ $1.25(OH)_2D$ الحر إلى الإجمالي ، ويساهم ارتفاع تركيز $1.25(OH)_2D$ الحر مجموعاًمع الآثار البيولوجية الداخلية المنشأ لارتفاع تركيز 25-(OH)D في ارتفاع امتصاص الكالسيوم المعوي والارتشاف العظمي ، يشاهد فرط كالسيوم البول بدرجة ثابتة وربما يؤدي إلى التجفاف والسبات كنتيجة لنقص تركيز البول والآزوتيمية قبل الكلية مما يسيء لفرط كالسيوم الدم .

تتفاوت جرعةُ الفيتامين د التي تحرض التسمم في ما بين المرضى مما يعكس اختلاف الامتصاص والتخزين والاستقلاب اللاحق للفيتامين د بالإضافة للنسج المستهدفة المستجيبة للمستقلبات ؛ فعلى سبيل المثال ، يرجح أن ينقص لدى المريض المسن الامتصاص المعوي للكالسيوم وإنتاج $1.25(OH)_2D$ من الكلية .

ربما يستطيع مثل هذا الفرد أن يتحمل ٥٠,٠٠٠ إلى ١٠٠,٠٠٠ وحدة من الفيتامين د يومياً ، وقد ينتاب فرط كالسيوم الدم المرضى غير المشتبه بإصابتهم بفرط الدريقية الذين يتلقون مثل هذه الجرعات لمعالجة تخلخل العظم .

وتتألف المعالجة من سحب الفيتامين د وتعويض السوائل وإنقاص المدخول الكلسي وإعطاء القشرانيات السكرية التي تناهض قدرة $1.25(OH)_2D$ على تنبيه الامتصاص المعوي للكالسيوم . ويصفى زيد الفيتامين د ببطء من البدن (أسابيع أو شهور) ، ولذلك تكون المعالجة مطولة .

ما دور فرط الفيتامين آ في التسبب بفرط كالسيوم الدم؟

عادة ما يسبب الابتلاعُ المفرط للفيتامين آ من المستحضرات الدوائية للفيتامين آ نفسه عدداً من الشذوذات التي تتضمن التهاب اللثة والتهاب الشفة والحمامى والتوسف وفقدان الشعر، يزداد ارتشاف العظم مما يؤدي لتخلخل العظم والكسور وفرط كالسيوم الدم وفرط التعظم. يسبب زيد الفيتامين آ ضخامة الكبد والطحال وتضخم خلايا تخزين الدهن وتليف الأوعية المركزية وتصلبها، ويمكن أن تعزى العديد من هذه الآثار إلى تأثير الفيتامين آ على الغشاء الخلوي، تجتنب مثل هذه التأثيرات في الحالات السوية لأن الفيتامين آ يرتبط بالبروتين الريتيني الرابط (RBP) وينتظم انطلاقه من الكبد، أما في التسمم بالفيتامين آ فإن هذه الآليات تكون منهكة ويبدو أن الريتينول وأسترات الريتينيل في الدم لاترتبط بالبروتين الريتيني الرابط (RBP). والآلية التي ينبه بها الفيتامين آ الارتشاف العظمي غير واضحة.

الفصل العشرون

هل تعرف السرطانات والأمراض الأخرى المسببة لفرط الكالسيوم في الدم؟

ما معدلُ حدوث فرط كالسيوم الدم المصاحب للخباثات والسرطانات MALIGNANCY-ASSOCIATED HYPERCALCEMIA؟

إن الشكل الثاني الأكثر في الشيوع لفرط كالسيوم الدم هو فرط كالسيوم الدم المصاحب للخباثات، معدل وقوعه ١٥ حال لكل مئة ألف سنوياً وحوالي نصف وقوعات فرط الدريقية الأولي، ولكنه مع ذلك أقل انتشاراً من فرط الدريقية الأولي لأن البقيا لدى معظم المرضى محدودة جداً، ومع ذلك فإن فرط كالسيوم الدم المصاحب للخباثات هو أشيع سبب لفرط الكالسيوم لدى مرضى المستشفيات.

ما معدل حدوث فرط كالسيوم الدم في الساركويد وسائر الاضطرابات الورمية الحبيبية SARCOID & OTHER GRANULOMATOUS DISORDERS؟

يشاهد فرطُ كالسيوم الدم لدى أكثر من ١٠٪ من المصابين بالساركويد، وتصاب النسبة الأعلى منهم بفرط كالسيوم البول، الذي ينجم عن الارتفاع غير الملائم لمستويات $1.25(OH)_2D$، يزيد اختبار التحريش بوساطة الفيتامين د أو 25-(OH)D من مستوى الكالسيوم في المصل أو البول في المجال الشاذ بدرجة مطردة لدى النسبة الأكبر من المرضى، مما يبرهن أن معظم مرضى الساركويد مصابون بالاستقلاب الشاذ للفيتامين د.

ما أسباب فرط كالسيوم الدم في الساركويد والافات المشابهة؟

تحتوي النسجُ اللمفانية والبلاعم الرئوية عند الأشخاص المتأثرين نشاطاً في 25-(OH)D هيدروكسيلاز -١ والتي لا تشاهد لدى الأشخاص الأسوياء، لايتثبط نشاط الهيدروكسيلاز -١ في هذه الخلايا بسهولة بوساطة الكالسيوم أو $1.25(OH)_2D$، مما يشير إلى نقص التثبيط الارتجاعي، وهذا يجعل هؤلاء الأشخاص عرضة لفرط كالسيوم الدم أو فرط كالسيوم البول خلال فترة زيادة إنتاج الفيتامين د (ومثال ذلك في الصيف حيث يزداد التعرض لضوء الشمس). وينبه الجامّا أنترفيرون نشاط الهيدروكسيلاز -١ في هذه الخلايا مما يجعل بعض الأشخاص أكثر عرضة لتبدل استتباب الكالسيوم عندما تكون الآفة نشيطة، ومن ناحية أخرى فإن القشرانيات السكرية تكبت نشاط الهيدروكسيلاز -١ مما يوفر معالجة فعالة لكل من المرض والاختلاط، يعتقد أن أنزيم الهيدروكسيلاز -١ المسؤول عن فرط إفراز $1.25(OH)_2D$ في الساركويد هو ذاته الموجود في الكلية ولذا فليس من الواضح ما هي أسس الاختلاف في تنظيم نشاطاته في النسج الساركويدية بالمقارنة مع الكلية.

ما أسباب فرط كالسيوم الدم في الآفات الورمية الحبيبية؟

تتصاحب سائرُ الآفات الورمية الحبيبية الأخرى مع استقلاب شاذ للفيتامين د مما يسبب فرط كالسيوم الدم وفرط كالسيوم البول.

تتضمن هذه الاضطرابات السل والتسمم بالبيريليوم والفطار الكرواني المنتشر وداء النوسجات والجذام والورم الحبيبي اليوزيني.

وعلاوة على ذلك يطور عدد كبير من الأشخاص المصابين بلمفومات لاهودجكين فرط كالسيوم الدم المصحوب بارتفاع غير ملائم في مستويات $1.25(OH)_2D$، ومع أن معظم هؤلاء المرضى عندما يتجلى مرضهم يكون كالسيوم الدم لديهم سوياً ولكن ربما يرتفع كالسيوم البول لديهم بدرجة مفرطة. ويجب أن

يقيموا كجزء من الدراسات التشخيصية.

وعلاوة على ذلك، ربما لا يصبح فرط كالسيوم الدم وفرط كالسيوم البول واضحين بعد حالات تجريب زيادة التعرض لضوء الشمس أو الفيتامين د وابتلاع الكالسيوم مثلاً. ولذا، يجب أن يبقى المرء متنبهاً لهذا الاختلاط أو المضاعفة حتى عندما يكون التقييمُ البدئي لكالسيوم المصل ضمن الحدود السوية.

هل يسبب التسمم الدرقي فرط كالسيوم الدم؟

هناك فرطٌ خفيف في كالسيوم الدم عند حوالي ١٠٪ من مرضى التسمم الدرقي، يكبت هرمون الدريقة (PTH) ويرتفع فسفور المصل أكثر من المجال السوي. وربما تزداد الفسفاتاز القلوية والهيدروكسي برولين البولية قليلاً.

يشاهد فرط كالسيوم الدم الهام فقط لدى مرضى التسمم الدرقي الوخيم، وخاصة إذا كانوا مثبتين مؤقتاً.

الهرمون الدرقي له خصائص ارتشافية مباشرة على العظم، ويكون العظم في التسمم الدرقي بحالة عالية من التقلب والتي غالباً ما تنتج تخلخلاً خفيفاً في العظم.

هل يسبب قصور الكظر Adrenal Insufficiency فرطاً في كالسيوم الدم؟

قد يكون فرط كالسيوم الدم ملمحاً لنوب القصور الكظري الحاد وسرعان ما يستجيب للمعالجة بالقشرانيات السكرية، توحي الدراسات لدى الحيوان أن تركز الدم هو عامل حدي، ويكون [Ca^{+2}] سوياً في قصور الكظر التجريبي.

ما الأورام الصماوية التي تسبب فرطاً في كالسيوم الدم؟

فرط كالسيوم الدم لدى مرضى ورم القواتم هو المظهر الأغلب شيوعاً في متلازمة النمط ٢A للتنشؤ الصماوي المتعدد (MEN2A)، ولكن يوجدفرط كالسيوم الدم في ورم القواتم غير المختلط أحياناً، حيث يبدو كسبب لإفراز البروتين المتصل بهرمون الدريقة من قبل الورم. تتصاحب حوالي ٤٠٪ من الأورام المفرزة للببتيد المعوي الفعال في الأوعية (vipomase) مع

فرط كالسيوم الدم، السبب مجهول ومع ذلك فربما تتنشط مستقبلة (PTH/pthrp) بالمستويات العالية من البيبتيد المعوي الفعال في الأوعية (VIP).

متلازمة اللبن والقلوي.. هل سمعت بها؟

ما المقصود بمتلازمة اللبن والقلوي MILK ALKALY SYNDROME –وما دورها في التسبب بفرط كالسيوم الدم؟

إن ابتلاع كميات كبيرة من الكالسيوم بوساطة القلوي القابل للامتصاص يمكن أن يحدث فرط كالسيوم الدم مع القلاء والضعف الكلوي والكلاس الكلوي غالباً، شاعت هذه المتلازمة كثيراً عندما كانت مضادات الحموضة القابلة للامتصاص هي المعالجة المعيارية للمرض القرحي الهضمي ولكنها مازالت تشاهد أحياناً. وهذا هو المثال الوحيد المتميز لفرط كالسيوم الدم الامتصاصي الصرف، والتفاصيل الإمراضية مفهومة بدرجة متواضعة.

ما الصلة بين تثبيت Immobilization المريض وحدوث فرط كالسيوم الدم؟

تلاحظ زيادة الارتشاف العظمي لدى المرضى المثبتين وهي غالباً ما تنتج فرط كالسيوم البول وأحياناً فرط كالسيوم الدم وبالدرجة الأولى عند الأفراد المصابين مسبقاً بحالة التقلب العظمي العالي مثل المراهقين ومرضى التسمم الدرقي أو مرضى داء بادجيت. وتكون مستويات هرمون الدريقة (PTH) السالم والبروتين المتصل بهرمون الدريقة (PTHrp) مكبوتة، يخف هذا الاضطراب عند استعادة النشاط. إن وجبت المعالجة الوجيزة فإن الفسفونات الثنائية (bisphonates) هي الاختيار العلاجي.

ما الصلة بين الفشل الكلوي الحاد وحدوث فرط كالسيوم الدم؟

غالباً ما يُشاهد فرط كالسيوم الدم عندما يؤرث الفشل الكلوي بوساطة انحلال الربيدات وعادةً ما يحدث خلال مرحلة الشفاء المبكرة، عندما يحرك الكالسيوم المترسب من النسج العضلية المترسبة بصفة مفترضة، ويبرأ بطريقة نموذجية خلال بضعة أسابيع.

الفصل الواحد والعشرون

نقص الكالسيوم في الدم ...
هل شاهدت التكزز الناجم عنه؟
HYPOCALCEMIA

كيف يحدث نقص كالسيوم الدم بصفة عامة؟

يعمل كلٌّ من هرمون الدريقة (PTH) و٢٥ ، ١(OH2D) على صيانة الكالسيوم المصلي السوي ولذا فهما مركزا الدفاع ضد نقص كالسيوم الدم، يحسن فهم اضطرابات نقص كالسيوم الدم كفشل تلاؤمي في الاستجابة، إذ إن نقص كالسيوم الدم المزمن قد ينشأ عن فشل إفراز هرمون الدريقة (PTH) أو فشل الاستجابة لهرمون الدريقة (PTH) أو عوز الفيتامين د أو فشل الاستجابة للفيتامين د.

إن نقص كالسيوم الدم الحاد هو النتيجة الغالبة للتحدي الساحق للجواب التلاؤمي في مثل انحلال الربيدات التي يحدث فيها فيضان الفسفات من العضلات الهيكلية المصابة مما يغمر السائل خارج الخلايا.

ما الأسباب النوعية لنقص كالسيوم الدم؟

ثمة أسباب كثيرة لنقص الكالسيوم في الدم، وهي:

- **قصور الدريقية** الجراحي، أو المجهول السبب، أو الوليدي، أو العائلي، أو بسبب ترسيب المعادن (الحديد، النحاس، الألمنيوم)، أو التالي للإشعاع، أو الارتشاحي، أو الوظيفي كما في نقص مغنيزيوم الدم.

- **مقاومة فعل الهرمون الدريقي** في فرط الدريقية الكاذب، او القصور الكلوي، أو بعد استعمال الأدوية التي تحصر الارتشاف العظمي الناقض للعظم مثل البليكاميسين أو الكالسيتونين أو الفسفونات الثنائية.
- **فشل إنتاج** $1.25(OH)_2D$ بصفة طبيعية في عوز الفيتامين د، والنمط ١ من الرخد الموروث المعتمد على الفيتامين د(عوز OH-فيتامين د ١-ألفا هيدروكسيلاز في الكلية)
- **المقاومة لفعل** $1.25(OH)_2D$ كما في الرخد الموروث المعتمد على الفيتامين د، والنمط ٢ (خلل مستقبلة الفيتامين د VDR).
- **الترسيب أو التعقيد الحاد للكالسيوم** الذي يحدث في فرط فسفات الدم الحاد بسبب الإصابات الساحقة والتنخر العضلي، الانحلال الورمي السريع، إعطاء الفسفات خلالياً، والفسفات المعوي المفرط فموياً مثل إعطاء مضادات الحموضة التي تحتوي الفسفات أو الحقن الشرجية التي تحتوي الفسفات وفي التهاب البنكرياس الحاد ونقل الدم (السيترات) والتمعدن الهيكلي المفرط السريع ومتلازمة جوع العظام والنقائل البانية للعظم والمعالجة بالفيتامين د بسبب عوز الفيتامين د.

لماذا تحدث الملامح السريرية المميزة لنقص الكالسيوم في الدم؟

تحدث معظم أعراض نقص كالسيوم الدم وعلاماته بسبب زيادة الاستثارية العصبية العضلية (التكزز، المذل أي الخدر والنمل، النوب، المتلازمة العضوية الدماغية) أو بسبب ترسيب الكالسيوم في النسج الرخوة (الساد، كلاس العقد القاعدية).

ما المظاهر العصبية العضلية التي تظهر في نقص كالسيوم الدم؟

السمات السريرية المميزة لنقص كالسيوم الدم الوخيم هي التكزز، والتكزز هو حالة من التقلص العضلي المقوي التلقائي.

غالباً ماينذر التكزز الصريح بوساطة النخز المذلي في الأصابع وماحول الفم ولكن المكون العضلي المعهود للتكزز هو التشنج الرسغي القدمي ويستهل ذلك بتقريب

إبهام اليد، ويتلوه ثني المفصل السنعي السلامي وبسط المفاصل بين السلاميات وثني المعصمين وتنتج وضعية يد المولد. هذه التقلصات اللاإرادية مؤلمة، ومع أن اليدين تكتنفان بطريقة نموذجية فإن التكزز ربما يكتنف سائر المجموعات العضلية متضمناً تشنج العضلات الحنجرية مما يهدد الحياة.

يتجلى التكزز في تخطيط كهربية العضل بالأفعال التكرارية الكامنة للعصبون المحرك وعادة ما تجتمع على شكل أزواج.

هل توجد أمراض أخرى تسبب التكزز؟

إن التكزز ليس خاصاً بنقص كالسيوم الدم فهو يحدث أيضاً في نقص مغنيزيوم الدم والقلاء الاستقلابي، وأشيع أسباب التكزز هو القلاء التنفسي بفرط التهوية.

ما مظاهر الدرجات البسيطة من الاستثارية العصبية العضلية في نقص كالسيوم الدم؟

تنتج الدرجات الأهون من الاستثارية العصبية العضلية (ومثال ذلك مستوى الكالسيوم ٧-٩ ميلي غرام / ديسي ليتر) تكززاً خفياً يظهر للعيان بوساطة اختبار شفوستك وعلامة تروسّو.

يمكن إظهار علامة شفوستك بقرع العصب الوجهي أمام الفص الأذني بحوالي ٢ سنتيمتر تحت العظم الوجني تماماً، الاستجابة هي التقلص العضلي الوجهي بمجال من ارتعاش زاوية الفم إلى تقلصات شق الوجه. نوعية هذا الاختبار منخفضة فحوالي ٢٥٪ من الأفراد الأسوياء لديهم علامة شفوستك الخفيفة.

تظهر علامة تروسّو للعيان بأن ننفخ كفة ميزان الضغط أكثر من الضغط الانبساطي بـ٢٠ ميليمتراً زئبقياً لمدة ٣ دقائق والاستجابة الإيجابية هي التشنج الرسغي، إن علامة تروسّو أكثر نوعية من علامة شفوستك، ولكن ١-٤ ٪ من الأسوياء لديهم علامات تروسّو الإيجابية.

ما الأذيات الدماغية الناجمة عن نقص الكالسيوم في الدم؟

يؤهب نقصُ كالسيوم الدم للنوب البؤرية أو المعممة، تتضمن آثار نقص كالسيوم الدم الأخرى على الجهاز العصبي المركزي ما يلي :

- الورم المخي الكاذب.
- وذمة حليمة العصب البصري.
- التخليط.
- الإنهاك.
- المتلازمة الدماغية العضوية.

يتطور التأخر العقلي لدى ٢٠٪ من الأطفال المصابين بنقص كالسيوم الدم المزمن.

غالباً ماتتكلس النوى القاعدية لدى المرضى المصابين بقصور الدريقية المستديم أو قصور الدريقية الكاذب الذي عادة ما يكون عديم الأعراض، ولكن ربما ينتج ضرباً (Variety) من اضطرابات الحركة.

ما المظاهر القلبية لنقص الكالسيوم في الدم؟

تتأخر عودة الاستقطاب وتتطاول الفاصلة QT، ربما يضعف تقارن الاستثارة والتقلص ويلاحظ أحياناً فشل القلب الاحتقاني الحرون وخاصة لدى المرضى المصابين بآفة قلبية مستبطنة.

ما الآثار الجلدية لنقص كالسيوم الدم؟

غالباً ما يكون الجلدُ جافاً ومتقشراً والأصابع متقصمة، التهاب الجلد معروف كالقوباء الهربسية الشكل أو الصدف البثري الذي يكون غريب الشكل في نقص كالسيوم الدم.

ما الآثار العينية لنقص الكالسيوم في الدم؟

يعد الساد تحت المحفظة شائعاً في نقص كالسيوم الدم المزمن وترتبط وخامته بمدة

نقص كالسيوم الدم ومستواه .

ما الصلة بين قصور الدريقية وحدوث نقص الكالسيوم في الدم؟

ربما يكون قصورُ الدريقية جراحياً أو منيعاً للذات أو عائلياً أو مجهول السبب ، العلامات والأعراض كما في نقص كالسيوم الدم المزمن . السمات البيولوجية والكيميائية المميزة هي نقص كالسيوم الدم وفرط فسفات الدم بسبب ضياع أثر هرمون الدريقة (PTH) على الفسفات البولية ، والمستوى غير الملائم لهرمون الدريقة أو المستوى غير القابل للكشف .

ما الصلة بين قصور الدريقية الجراحي وحدوث نقص الكالسيوم في الدم؟

السببُ الأكثر شيوعاً لقصور الدريقية هو جراحة العنق مع استئصال الغدد الدريقية أو تخريبها .

أكثر مايصاحب قصور الدريقية من العمليات الجراحية هي جراحة السرطان وكذلك استئصال الدرقية التام واستئصال الدريقات ، ولكن مهارة الجراح وخبرته هما أهم متنبئين عن طبيعة العملية .

ويحدث التكززُ بيوم أو يومين مابعد العملية الجراحية ولكن يشفى حوالي نصف مرضى التكزز الجراحي بدرجة كافية ولا يتطلبون معالجة معيضة طويلة الأمد . وفي هذه الحالات فإن الغدة الدريقية الباقية التي فقدت حيويتها تشفى وتستعيد إمداد الدم وتستأنف إفراز هرمون الدريقة (PTH) . وقد لا يصبح نقصُ كالسيوم الدم جلياً لدى بعض المرضى إلا بعد سنوات من العملية ، قصور الدريقية الجراحي هو التشخيص الافتراضي لنقص كالسيوم الدم عند أي مريض ذي ندبة جراحية في العنق .

ربما تعقب متلازمةُ نقص كالسيوم الدم الجراحية استئصال الدريقات الناجح لدى المرضى المصابين بآفة عظمية من فرط الدريقية الوخيم ما قبل الجراحة .

ما المقصود بمتلازمة جوع العظام؟

متلازمة جوع العظام هي ما ينشأ عن القبط الشره للكالسيوم والفسفات من قبل العظام التي لا تستطيع الدريقيات مع أنها سالمة أن تعاوض فيها.

عادة ماتشاهد هذه المتلازمة لدى المرضى ذوي الفسفاتاز القلوية المرتفعة في المصل قبل العمل الجراحي، وربما يمكن تمييزها عن قصور الدريقية الجراحي بوساطة فسفور المصل الذي ينخفض في متلازمة جوع العظام بسبب الشراهة الهيكلية للفسفات ويرتفع في قصور الدريقية، وكذلك بوساطة هرمون الدريقة (PTH) المصلي الذي يرتفع بدرجة ملائمة لمتلازمة جوع العظام.

ما الصلة بين قصور الدريقية المجهول السبب وحدوث نقص الكالسيوم في الدم؟

يشاهد قصورُ الدريقية المكتسب أحياناً ضمن إطار الاعتلالات الصماوية العديدة الغدد، والأشيع أن يتصاحب مع القصور الكظري الأولي وداء المبيضات المخاطي الجلدي في متلازمة الاعتلال الصماوي المتعدد الغدد المنيع للذات، أو النمط ١ من الاعتلال الصماوي المتعدد الغدد. العمر في بدء قصور الدريقية من ٥-٩ سنوات، ويمكن أن يحدث شكل مشابه كأحد الموجودات المنعزلة، العمر في بدء قصور الدريقية المجهول السبب من ٢-١٠ سنوات، وترجح إصابة الإناث.

إن الأضداد الدريقية الذاتية الجائلة مشتركة بين المتلازمة الغدية المتعددة وقصور الدريقية المنعزل، يمتلك أكثر من ثلث المرضى المصابين بهذه المتلازمة الثانية الأضداد التي تميز محس الكالسيوم الدريقي، ومع ذلك فالدور الإمراضي لهذه الأضداد الذاتية غير واضح بعد. ولقد كشفت طفرات في بروتين يعتقد أنه يعمل كجزيء تنظيمي مناعي وصماوي.

ما الصلة بين قصور الدريقية العائلي وحدوث نقص الكالسيوم في الدم؟

نادراً ما قد يتجلى قصور الدريقية بشكله العائلي الذي ربما ينتقل كصبغي جسدي سائد أو كخلة صبغية جسدية متنحية.

سجلت عائلتان مصابتان بالطفرات الجينية في هرمون الدريقة (PTH) التي تتدخل بالعملياتية السوية لهرمون الدريقة (PTH).

تبين أيضاً أن عدة عائلات لديها طفرات نقطية في جينة مستقبلة محسسة الكالسيوم الدريقية التي تعالج البروتين الناشط بنيوياً في حالة الإفراز المكبوت لهرمون الدريقة (PTH) في حالة المستويات السوية للكالسيوم أو دوين السوية.

الأفراد المصابون يعتريهم قصور الدريقية الخفيف الذي ربما يتطلب معالجة بالإعاضة. تبدل هذه الطفرات في مستقبلة الكالسيوم نقطة التضبيط للكبت الكلسي لإفراز هرمون الدريقة (PTH) نحو الأيسر؛ ولذا فإن هذه المتلازمة هي صورة مرآتية لفرط كالسيوم الدم الناقص كلس البول العائلي السليم.

ما الصلة بين الأسباب النادرة لقصور الدريقية وبين حدوث نقص الكالسيوم في الدم؟

قد يكون قصور الدريقية جزءاً من متلازمة DiGeorge (خلل تكون الغدة التوتية والغدد الدريقية) ونادراً ما يحدث أيضاً عدم التنسج الخلقي الدريقي المنعزل، الأفراد المعتمدين على نقل الدم والمصابين بالتلاسيمية أو عدم تنسج الخلية الحمراء الذين ينجون حتى العقد الثالث من الحياة هم عرضة لقصور الدريقية كنتيجة لترسب الحديد في الغدد، يمكن أن يسبب ترسب النحاس قصور الدريقية في داء ويلسون، ترسب الألمنيوم في مرضى الديال ينهك المدخر الدريقي. الارتشاح بالسرطانة النقيلية سبب نادر لقصور الدريقية.

ما السبب في نقص كالسيوم الدم الناجم عن نقص المغنيزيوم في الدم أيضاً؟

إن نفاد المغنيزيوم الوخيم يشل الغدد الدريقية مؤقتاً ممايعوق إفراز هرمون الدريقة (PTH)، كماأن نفاد المغنيزيوم ينهك أيضاً أفعال هرمون الدريقة (PTH) ليعاكس نقص كالسيوم الدم. وهذا يشاهد بفقدان المغنيزيوم الناجم عن الاضطرابات المعدية المعوية والكلوية وإدمان المسكرات، وتستجيب هذه المتلازمة مباشرة لتسريب

المغنيزيوم، وربما يلزم المغنيزيوم لتنبيه تقارن الإفراز في الدريقات مما يتمم دور الكالسيوم في الغدد الأخرى.

الفصل الثاني والعشرون

قصور الدريقية الكاذب ، ومتلازمة أولبرايت.

ما سببُ قصور الدريقية الكاذب؟

قصور الدريقية الكاذب هو اضطراب موروث في العضو المستهدف غير المستجيب للهرمون الدريقي ، وهو يقلد أشكال عوز الهرمون في قصور الدريقية مع نقص كالسيوم الدم وفرط فسفات الدم من الناحية البيولوجية الكيميائية ولكن مستوى هرمون الدريقة (PTH) مرتفع وثمة استجابة كليلة بدرجة واضحة لإعطاء هرمون الدريقة (PTH) .

ما الملامح السريرية لقصور الدريقية الكاذب وما المقصود بمتلازمة أولبرايت؟

يميز شكلان واضحا المعالم لقصور الدريقية الكاذب ، النمط B١ من قصور الدريقية الكاذب هو اضطراب المقاومة المنعزلة لهرمون الدريقة (PTH) التي تتجلى بالملامح البيولوجية الكيميائية لنقص كالسيوم الدم وفرط فسفات الدم وفرط الدريقية الثانوي .

يمتلك النمط A١ من قصور الدريقية الكاذب ، بالإضافة لتلك الملامح البيولوجية الكيميائية مميزات النمط الظاهري الجسدي المعروف بما يوصف بالحثل العظمي الوراثي بحسب أولبرايت الذي يتألف مما يلي :

- قصر القامة .
- الوجه المدور .
- قصر العنق .
- قصر الأصابع .
- التعظم تحت الجلد .

وبسبب قصر العظام السنعية _ الأغلب السنع الرابع والخامس _ فإن الأصابع المصابة يكون لها رصعة (انخفاض ضئيل) بدلاً من البرجمة عندما تجرى القبضة.

بالإضافة لذلك يحدث قصور الدريقية عموماً.

ويصاب العديد من المرضى بالتشوهات في الوظيفة التناسلية _ ندرة الطموث عند النساء والعقم عند الرجال.

والمثير أن بعض أفراد العائلات المصابة بقصور الدريقية الكاذب يرثون النمط الظاهري الجسدي من الحثل العظمي الوراثي بحسب أولبرايت دون أي اضطراب في استقلاب الكالسيوم، هذه الحالة التي تقلد قصور الدريقية الكاذب تدعى قصور الدريقية الكاذب الكاذب.

كيف يحدث قصور الدريقية الكاذب؟

ينشأ النمط A١ من قصور الدريقية الكاذب عن فقد الأليل الوظيفي للجينة التي ترمّز الوحيدة Gs ألفا في البروتين G التي تؤدي إلى ٥٠٪ من عوز المثلوث المغاير Gs الذي يقرن مستقبلة هرمون الدريقة (PTH) بمحلقة الأدينيل، ولذا فإن مرضى النمط A١ من قصور الدريقية الكاذب يمتلكون استجابة كليلة بدرجة واضحة لأحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP البولي بإعطاء هرمون الدريقة (PTH).

ما دور البروتين Gs في قصور الدريقية الكاذب بأنماطه المختلفة؟

لما كانت Gs تقرن أيضاً العديد من المستقبلات الأخرى لمحلقة الأدينيل فإن النتيجة المتوقعة لهذه الطفرة قد تكون اضطراباً معمماً في عدم الاستجابة الهرمونية.

يشير الوقوع العالي لقصورالدرقية الأولي وقصور الغدد التناسلية الأولي إلى حقيقة أن مقاومة الهرمون المنبه للدرق (TSH) والهرمون الملوتن (LH) والهرمون المنبه للجريب (FSH) تتجلى بدرجة شائعة.

ولكن الاستجابة للهرمونات الأخرى هي سوية تماماً ومثال ذلك الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) والغلوكاجون ولذا فإن فقد ٥٠٪ من إنتاج G_S ينتج مقاومة لبعض الهرمونات ولكن ليس لجميعها.

تصاب G_S بالعوز أيضاً لدى الأفراد المصابين بقصور الدريقية الكاذب والمصابين بالحثل العظمي الوراثي بحسب أولبرايت ولكنهم طبيعيو الاستجابة لهرمون الدريقة (PTH).

وتنتج طفرة G_S الحثل العظمي الوراثي بحسب أولبرايت بدرجة متفاوتة، ولكن تنتج في بعض الأحيان مقاومة لهرمون الدريقة (PTH) فقط، مما يوحي أن حدوث هذه المقاومة ربما ينتشر بعوامل أخرى.

في النمط B١ من قصور الدريقية الكاذب عندما توجد مقاومة لهرمون الدريقة (PTH) ولكن ليس النمط الظاهري الجسدي، تكون G_S سوية، لا يرتبط النمط B١ من قصور الدريقية الكاذب بطريقة وراثية بمستقبلة هرمون الدريقة (PTH) وتبقى الأسس الجزيئية لهذا الاضطراب من المقاومة المعزولة لهرمون الدريقة (PTH) في منطقة الاستقصاء الفاعل.

كيف ينتقل قصور الدريقية الكاذب بالوراثة؟

يورث النمط A١ من قصور الدريقية الكاذب كخلة صبغية جسدية سائدة، مُيزت بضعة حالات من الانتقال من ذكر إلى ذكر، ولكن من الأرجح أن يصاب الأفراد بالعقم.

إن الأفراد الذين يكتسبون الخلة من أبويهم يتجلون دائماً على وجه التقريب بقصور الدريقية الكاذب الكاذب ونقص المقاومة للهرمون.

وعندما تكون الوراثة من الأم فإن قصور الدريقية الكاذب مع مقاومة الهرمون هي مايتجلى دائماً على وجه التقريب، توحي هذه الملامح بالتعلم بالطبع المجيني (genomic imprinting)، عندما يُعبِّر الأليل الأموي في الكلية بدرجة متميزة. أما وراثة النمط B١ من قصور الدريقية الكاذب فليست واضحة.

كيف يبنى التشخيص في قصور الدريقية الكاذب؟

تتجلى اضطرابات عديدة بتخلخل العظم وفرط الدريقية الثانوي (ومثال ذلك عوز الفيتامين د) ولكن عندما تحدث هذه الملامح في آن واحد مع فرط كالسيوم الدم فهذا مما يوحي بتشخيص قصور الدريقية الكاذب، وللتثبت من وجود المقاومة لهرمون الدريقة (PTH).

يجب تحدي المريض بهرمون الدريقة (PTH) (اختبار Ellsworth-Howard)، ويسرب لهذه الغاية الهرمون الدريقي التخليقي (PTH)1-34) (teriparatid acetate) عبر الوريد بمقدار ٣ وحدات دولية/ كيلوغرام من وزن الجسم خلال ١٠ دقائق، ويجمع البول خلال ساعة قبل التسريب وخلال نصف ساعة بعد التسريب، وبعد ٣٠-٦٠ دقيقة من التسريب، وبعد ١-٢ ساعة من التسريب ويقاس الكرياتينين والأدينيل أحادية الفسفات الحلقية (cAMP)، يعبر عن المعلومات بالنانو مول لجزيئات الأدينيل أحادية الفسفات الحلقية (cAMP) في ليترالترشيح الكبيبي إستناداً إلى قياسات الكرياتينين، ثمة زيادة في الأدينيل أحادية الفسفات الحلقية (cAMP) من الترشيح الكبيبي البولي بأكثرمن ٣٠٠نانو مول / ليتر بعد إعطاء هرمون الدريقة (PTH) بدرجة طبيعية. ولايعوَّل كثيراً على استعمال استجابة الفسفات البولية كمقياس للاستجابة لهرمون الدريقة (PTH).

الفصل الثالث والعشرون

عوز الفيتامين د... والشمس والغذاء

ما أسباب عوز الفيتامين د؟

ينشأ عوزُ الفيتامين د عن سبب واحد أو توليفة من الأسباب التالية:

- التعرض غير الملائم لضوء الشمس.
- أو التغذية غير الملائمة.
- أو سوء الامتصاص.

إضافة إلى الأدوية التي تزيد تقويض الفيتامين د ومستقلباته مثل الفيني توئين والفينوباربيتال التي يمكن أن تؤرث عوز الفيتامين د لدى المرضى المصابين بالحالة الحافوية للفيتامين د. مع أن الجلد البشري قادر على إنتاج مقادير كافية من الفيتامين د إن تعرض لشدة ملائمة من ضوء الشمس، ولكن المرضى الموضوعين في مؤسسات الرعاية الصحية لا يتعرضون لضوء الشمس بأسلوب ملائم كثيراً، وعلاوة على ذلك فإن الخوف من سرطان الجلد يقود بعضهم لتجنب ضوء الشمس أو لتطبيق العوامل الواقية التي تحصر جزءاً من الضوء فوق البنفسجي من ضوء الشمس لمحاولة الوصول إلى أقل تأثير على البشرة عندما ينتج معظم الفيتامين د.

ويقل إنتاج الفيتامين د عند المرضى المصابين بالتصبغات الشديدة والأفراد المسنين عند التعرض المفترض للتشعيع بالضوء فوق البنفسجي UV. إن شدة ضوء الشمس هي عامل هام يحدد الإنتاج الفعال للفيتامين د كوظيفة الفصل(الصيف أكثر من

الشتاء)والمدى (الأقل كثافة، الأعلى، المدى)

ما دورُ اللبن والحليب ومشتقاتهما في الوقاية من عوز الفيتامين د؟

أنقصت مكملاتُ منتجات اللبن وقوعات عوز الفيتامين د في الولايات المتحدة الأمريكية، ولكن العديد من الدول لاتتبع هذه الممارسة.

وحتى في الولايات المتحدة الأمريكية ربما يحدث عوز الفيتامين د عند أطفال الأمهات النباتيات اللواتي يتجنبن منتجات اللبن (مما ينقص - بصفة افتراضية -مدخرات الفيتامين د) وعند الأطفال الذين لم يفطموا باللبن المكمّل بالفيتامين د في السنة الثانيةمن العمر، إذ يحتوي لبن الثدي كمية ضئيلة من الفيتامين د، والمسنون الذين يتجنبون منتجات اللبن بالإضافة لضوء الشمس هم بطريقة متماثلة معرضين للاختطار.

وأما الأفرادُ المصابون بضروب من الأمراض في الأمعاء الدقيقة واستئصال المعدة الجزئي والآفات البنكرياسية وأمراض السبيل الصفراوي فينتابهم النقص في سعة امتصاص الفيتامين د من القوت.

ما الملامح السريرية في عوز الفيتامين د؟

إن الملامح السريرية للأفراد المصابين بعوز الفيتامين د، تشبه الرخد وتلين العظم، وينبغي الاشتباه بعوز الفيتامين د لدى الأفراد الذين يشكون من النوام وضعف العضل الداني والألم العظمي ممن يكون لديهم بالتقييم الروتيني الكيمياوي البيولوجي نقص في كالسيوم المصل، أو نقص سوي بالكالسيوم والفسفات وانخفاض كالسيوم البول، يشخص انخفاض مستوى 25-(OH)Dضمن هذه الخلفية، غالباً مايكون مستوى $1.25(OH)_2D$ سوياً، ويعكس زيادة نشاط الهيدروكسيلاز -١ لدى هؤلاء الأشخاص الذين يستجيبون بدرجة ملائمة لزيادة مستويات هرمون الدريقة(PTH) بالإضافة لانخفاض مستوى الكالسيوم والفسفات في المصل.

ما الهدف العلاجي في عوز الفيتامين د؟

إن الهدف في معالجة عوز الفيتامين د هو إصلاح الشذوذات السريرية والكيمائية البيولوجية والشعاعية دون إنتاج فرط كالسيوم الدم أو فرط فسفات الدم أو تحصي الكلية أو الكلاس المنتبذ. ولتحقيق هذا المرمى ينبغي متابعة المرضى بحرص، عندما تلتئم الآفات العظمية أو تتحسن الآفة المستبطنة فإن جرعات الفيتامين د أوالكالسيوم أوالفسفات تحتاج للتصحيح لنتجنب تلك الاختلاطات.

يستجيب عوز الفيتامين د التغذوي البسيط لجرعات فموية ٢٠٠٠-٤٠٠٠ وحدة من الفيتامين د يومياً تؤخذ لعدة شهور وتتبعها جرعات الإعاضة بأكثر من ٨٠٠ وحدة يومياً. ربما يستجيب مرضى سوء الامتصاص للمقادير الكبيرة من الفيتامين د (٢٥٠٠٠-١٠٠٠٠٠ وحدة يومياً أو مرة أو ٣ مرات أسبوعياً).

إن إعطاء 25-(OH)D بمعدل (٥٠-١٠٠) ميكروغراماً يومياً هو أفضل امتصاصاً من الفيتامين د؛ وربما يستعمل إن كان سوء امتصاص الفيتامين د هو عامل محدّد.

ولا يعد الكالسيتريول علاجاً ملائماً لمرضى عوز الفيتامين د بسبب المتطلب المرجح لمستقلبات الفيتامين د غير $1.25(OH)_2D$ في التئام الرخد العظمي.

ما أهمية الكالسيوم في معالجة العوز بالفيتامين د؟

يجب تكميل المعالجة بالفيتامين د بوساطة١-٣ غرامات من عنصر الكالسيوم يومياً. ويجب بذل العناية في تدبير مرضى عوز الفيتامين د ممن ترتفع لديهم مستويات هرمون الدريقة (PTH)، وعوز الفيتامين د المستديم ربما ينتج درجة من الاستقلال في الغدد الدريقية كحالة الإعاضة السريعة بوساطة الكالسيوم والفيتامين د التي قد تتسبب بفرط كالسيوم الدم أو فرط كالسيوم البول.

بماذا يتصف النمط الأول من الرخد المعتمد على الفيتامين د؟

إن النمط الأول من الرخد المعتمد على الفيتامين د يعرف أيضاً بعوز الفيتامين د

الكاذب، وهو مرض صبغي جسدي متنح نادر ويوجد $1.25(OH)_2D$ فيه بمستوى منخفض ولكن مستويات 25-(OH)D والرخد تكون طبيعيةً.

وينجم هذا المرض عن طفرات في جينة الهيدروكسيلاز - ١ 25-(OH)D التي ترجعه بلا وظيفة. كلا الألّليلين يجب أن يكونا معيبين كي يتظاهر المرض، مع أن المريض المتأثر لايستجيب لجرعات الفيتامين د التي تكون فعالةً في الأشخاص المصابين بعوز الفيتامين د، لكنه يستجيب للجرعات الدوائية من الفيتامين د وللجرعات الفيزيولوجية من الكالسيتريول التي تكون المفضلة في المعالجة.

بماذا يتصف النمط الثاني من الرخد المعتمد على الفيتامين د

إن النمط الثاني من الرخد المعتمد على الفيتامين د يعرف أيضاً بالرخد المورورث المقاوم لـ $1.25(OH)_2D$ وهو مرض صبغي جسدي متنح نادر يتجلى في الطفولة برخد مشابه للرخد المشاهد عند مرضىعوز الفيتامين د.

العديد من هؤلاء المرضى هم أيضاً مصابون بالثعلبة (alopecia) التي لايتميز بها عوز الفيتامين د، التغيرات الكيميائية البيولوجية مشابهة لما سجل عند الأشخاص المصابين بعوز الفيتامين د ماعدا أن مستويات $1.25(OH)_2D$ تكون عالية بوجه عام.

ينشأ المرض عن طفرات غير مفعلة في جينة مستقبلة الفيتامين د، يمكن أن يؤثر مقر الطفرة على وخامة المرض. يعالج هؤلاء المرضى بجرعات كبيرة من الكالسيتريول والقوت الكلسي، وربما تظهر هدأة جزئية أو كاملة عندما يصبح مزمناً، النموذج الحيواني لهذا المرض [بتنشيط مستقبلة الفيتامين د بالتأشيب المماثل أو التخريب الجيني بما يدعى الضربة القاضية knockout] يوضح أن المرض العظمي يمكن إصلاحه بالمأخوذ القوتي العالي من الكالسيوم والفسفات مع أن الثعلبة لا تتبدل، يشير هذا المرض إلى دور مستقبلة الفيتامين د في نماء البشرة والشعر الذي يكون مستقلاً عن نشاطاتها في العظم.

ما الصلةَ بين نقص الألبومين ونقص الكالسيوم في الدم؟

ينتج نقص الألبومين في الدم هبوطاً في التركيز الإجمالي لكالسيوم المصل بسبب نقص الأجزاء الرابطة للكالسيوم ولكن مستوى الكالسيوم المؤين يكون سوياً. ويمكن أن يعين مستوى الكالسيوم المؤين مباشرة، أو يمكن أن يصحح أثر نقص ألبومين الدم على وجه التقريب باستخدام المعادلة التالية:

كالسيوم المصل المصحح =

كالسيوم المصل المقاس +(٠,٨) × (٤- ألبومين المصل المقاس)

ولذا، لو كان كالسيوم المصل عند المريض ٧,٨ ميلي غرام / ديسي ليتر، وألبومين المصل ٢ ميلي غرام / ديسي ليتر، فإن كالسيوم المصل المصحح هو ٧,٨+(٠,٨) × (٤-٢) = ٩,٤ ميلي غرام / ديسي ليتر.

ما الأمراض التي تنتج نقص كالسيوم الدم رغم سلامة آليات الاستتباب؟

تنتج العديد من الاضطرابات نقص كالسيوم الدم الحاد بالرغم من سلامة الاستتباب، وببساطة لأنها تغرق الآليات التلاؤمية.

إن فرط فسفات الدم الحاد الذي ينشأ عن انحلال الربيدات أو انحلال الورم على خلفية القصور كلوي ربما ينتج نقص كالسيوم الدم المصحوب بالأعراض.

ويسبب نقل الدم الذي يحتوي السيترات تخلخل العظم الحاد بوساطة تعقيد الكالسيوم بشكل سيترات الكالسيوم. في هذا المثل ربما يكون الكالسيوم الإجمالي سوياً لكن تنقص الأجزاء المؤينة.

أما في التهاب البنكرياس الحاد يدل نقص كالسيوم الدم على المآل السيئ. وإن آلية نقص كالسيوم الدم هي تراكد الكالسيوم بوساطة التصبن بالحموض الدهنية التي تنتج من الحيز خلف الصفاق بوساطة فعل اللبياز البنكرياسية.

عندما يسرع التمعدن الهيكلي كثيراً يمكن أن يسبب نقص كالسيوم الدم. وهذا ما يشاهد في متلازمة جوع العظام التي كانت قد بحثت قبلاً في قسم قصور الدريقية الجراحي، وتشاهد أحياناً في النقيلات المنتشرة البانية للعظم من السرطانة البروستاتية.

الفصل الرابع والعشرون

نقص كالسيوم الدم.. بين المعالجة والوقاية

ما طرقُ معالجة نقص كالسيوم الدم الحاد؟

يجب أن يتلقى المرضى المصابون بنقص كالسيوم الدم والذين تظهر عليهم أعراض التكزز وعلاماته الكالسيوم الوريدي بشكل كلوريد الكالسيوم (٢٧٢ ميلي غراماً / ١٠ ميلي ليتر) أو غلوكونات الكالسيوم (٩٠ ميلي غراماً / ١٠ ميلي ليتر)، أو غلوسيبتات الكالسيوم (٩٠ ميلي غراماً / ١٠ ميلي ليتر)، يمكن أن يعطى ٢٠٠ ميلي غراماً من عنصر الكالسيوم تقريباً خلال بضع دقائق، يجب مراقبة الصرير عند المريض وتأمين المسلك الهوائي إن لزم.

ينبغي البدء بالكالسيوم الفموي والمستحضرات السريعة المفعول للفيتامين د، وعند اللزوم يمكن أن تسرب بجرعات من ٤٠٠-١٠٠٠ وحدة دولية / ٢٤ ساعة حتى يبدأ العلاج الفموي بالتأثير. إن الكالسيوم الوريدي يهيج الأوردة، وينبغي إبداء الحذر عند المرضى المستعملين للديجيتال لأنهم مؤهبين للتسمم بوساطة التسريب الوريدي.

ما الهدف من معالجة نقص كالسيوم الدم المزمن؟

إن الهدف من معالجة نقص كالسيوم الدم المزمن هو أن نحرر المريض من الأعراض وصيانة كالسيوم المصل بين ٨,٥-٩,٢ ميلي غرام/ ديسي ليتر تقريباً.

ربما لن تنتاب المريض أي أعراض بالمستويات الدنيا من الكالسيوم المصلي ولكنه قد يؤهب طوال الوقت للساد (cataract). ربما يلاحظ وجود فرط الكالسيوم في البول

بتركيز الكالسيوم المصلي في المجال الطبيعي الأعلى الذي يحدث بسبب فقدان تأثير الهرمون الدريقي المخفض لكالسيوم البول؛ مما يؤهب لتحصي الكلية وكلاس الكلية والقصور الكلوي المزمن بالإضافة إلى زيادة اختطار المريض ذي الكالسيوم المرتفع الحدودي (بين بين). وإن تجاوز حد الاعتدال في المرمى العلاجي بفرط الكالسيوم المصحوب بالأعراض.

دعامة المعالجة هي الكالسيوم والفيتامين د. يمكن إعطاء الكالسيوم فموياً بجرعة من٥ , ١-٣ غرامات من عنصر الكالسيوم يومياً، هذه الجرعة الكبيرة من الكالسيوم تنقص جرعة الفيتامين د الضرورية للسماح بالتطبيع السريع للكالسيوم فيما لو حدث التسمم بالفيتامين د فيما بعد.

ما مستحضرات الكالسيوم الملائمة لمعالجة نقص كالسيوم الدم؟

يتاح العديدُ من مستحضرات الكالسيوم؛ وتتاح المستحضرات القصيرة المفعول مثل الفيتامين د٢ (الإرغوكالسيفيرول)، التدابير الأرخص إلى حد بعيد هي تلك التي تستعمل الإرغوكالسيفيرول؛ وبالإضافة للتوفير فهي تمتلك الأفضلية بلا ريب بسهولة المداومة لدى معظم المرضى.

وتكمن سيئة الكالسيفيرول بأنه يتراكم ببطء وينتج تسمماً مطوّلاً ومؤجلاً بالفيتامين د، يجب توخي الحذر عند تطبيق الأدوية الأخرى التي تؤثر على استقلاب الكالسيوم، فمدرات البول الثيازيدية مثلاً لها أثر مخفض لكالسيوم البول، بوساطة إنقاص الإفراغ البولي للكالسيوم لدى المرضى المعالجين الذين يمتلكون آليات تلاؤمية أخرى غير فعالة أي هرمون الدريقة (PTH) و $1.25(OH)_2D$، ولذا يعتمدون بدرجة مطلقة على الإفراغ الكلوي للكالسيوم للمحافظة على مستوى الكالسيوم بالمصل إذ ربما تحدث الثيازيدات فرطاً وخيماً في كالسيوم الدم.

وبطريقة مشابهة ربما تحدث العلل الداغلة (intercurent)[1] المسيئة لوظائف الكلية فرطاً خطيراً في كالسيوم الدم لدى المرضى المداومين على جرعات كبيرة من الفيتامين د . المستحضرات القصيرة المفعول هي أقل عرضة لبعض هذه الآثار ولكنها ربما تتطلب معايرات بتواتر أكثر وهي أغلى بكثير من الفيتامين د٢ .

والحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات

(١) داغل : هو المرض الذي يحدث أثناء الإصابة بمرض سابق .